

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

299

Année 1961

N°

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplômé d'État)

par

TISSEYRE Jean-Paul Georges

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 28 Juillet 1932 à CASABLANCA (Maroc)

TITRE :

Contribution à l'étude des Sulfamides Diurétiques
et plus précisément
de l'Iso-Butyl-Benzothiadiazine

PRÉSIDENT

M. le Professeur André LEMAIRE

Editeur

C. C.

8, Faubourg Poissonnière

PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550206_0016

Année 1961

N°

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplômé d'État)

par

TISSEYRE Jean-Paul Georges

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 28 Juillet 1932 à CASABLANCA (Maroc)

TITRE :

Contribution à l'étude des Sulfamides Diurétiques
et plus précisément
de l' Iso-Butyl-Benzothiadiazine

PRÉSIDENT

M. le Professeur André LEMAIRE

Editeur

C. C.

8, Faubourg Poissonnière

PAR I



200 205 210 215 220 225 230

Anatomie

Anatomie pathologique

Anesthésiologie

Biochimie médicale

" " (Prof^r à titre personnel)_____

第 () 号

logie appliquée à l'Education physique & aux Sports

Biologie médicale

" " (Profr à titre personnel)

Étiologie médicale et sociale

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)

Clinique cardiologique (Broussais)

/ Beanton

COCHIN

Hôtel-Dieu

Pitts

Saint-Antoine

Salpêtrière

Tenon

le et orthopédique

PEYER (M.)

(Enfance-Malade)

dique et réparatrice}

VERIE D'AUBIGNE (R.)

[illegible]

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Proussais). GAL

PART-D'ALLAINES (F. de)

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)_____

MATHET (J.)

Clinique endocrinologique (Pitié)_____

DECOET (J.)

Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)_____

LAMY (M.)

Clinique gynécologique (Broca)

FUNCK-BRENTANO (P.)

	MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques } (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale } (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N ...
Cliniques médicales	{ Boucicaut LENEGRE (J.)
	{ Broussais SOULIÉ (P.)
	{ Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	{ Cochin BROUET (G.)
	{ Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
	{ Pitié DREYFUS (G.)
	{ St-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque LACOMME (M.)
	{ Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture } (Saint-Vincent de Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUD (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale } (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N ...
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N ...
Embryologie	GIROUD (A.)
" (Prof ^r à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie } (Lariboisière)	SEZE (S. de)
	VERNE (J.)
Histologie	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
" " " (Pr à titre personnel)	DESOILLE
Médecine du Travail	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine légale	

	MM.
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
" (Pr à titre personnel)	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
" " (Prof ^r à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
" (Prof ^r à titre personnel)	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
" (Prof ^r à titre personnel)	BARGETON (D.)
" (" " ")	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
" " (Prof ^r à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr.s.ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) pr.s.ch. POLONOSKI (J.) m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)

MM.

Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie.....	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie.....	{ COUJARD (R.) pr.s.ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie.....	CORNET (A.)
Hygiène.....	{ BOYER (J.) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses.....	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale.....	{ DEROBERT (L.) pr.s.ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)
Obstétrique.....	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie.....	{ BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie.....	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie.....	DEBAIN (J.)
Parasitologie.....	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale.....	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J.)

	MM.
Pathologie expérimentale.....	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) m.conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr.s.ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale.....	
Pédiatrie-Puériculture.....	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie.....	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie.....	DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	{ GOUGEROT (L.) m.conf. pr.s.ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.....	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)
	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) m.c.agr. GRELLET (M.)
Stomatologie.....	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Thérapeutique.....	
Urologie.....	QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

	MM.
Anatomie.....	DEBEYRE
	{ ABOULKER (P.)
	{ AMELINE (A.) pr. s. ch.
	{ HUGUIER (J.)
Clinique chirurgicale.....	{ OLIVIER (C.)
	{ PADOVANI (P.)
	{ POILLEUX (F.)
	{ ROUX (M.)
	{ VERNE (J.-M.)
	{ DOMART (A.)
Clinique médicale.....	{ PERRAULT (M.)
	{ RAMBERT (P.)
	{ THIEFFRY (S.)
	{ GRASSET (J.)
Clinique obstétricale.....	{ MAYER (M.)
	{ RAVINA (J.)
	{ DESVIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique.....	{ OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)
Médecine légale.....	GAULTIER

IV - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE.....	{ BOLTANSKI (E.)
ET UNIVERSITAIRE.....	{ LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. LENA (J.)
Secrétaires.....	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef.....	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur.....	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires.....	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
	{ Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A MA FEMME, A MA FILLE,

Je les unis dans une même pensée. Elles sont mon bonheur de vivre, ma raison d'être et de progresser. Leur amour chante en moi : c'est la lumière qui guide ma vie.

A MA MERE, A MON PERE,

Leur vie est pour moi le plus bel exemple de sacrifice et d'amour. Ils ont tout fait pour moi, je ne leur dirai jamais assez l'étendue de ma reconnaissance et de mon immense affection filiale.

A MON FRERE PIERRE,

Il représente pour moi le symbole même du Médecin: son dévouement inlassable, sa droiture me sont un exemple constant; qu'il sache ma tendresse et ma fraternelle admiration.

A MES SOEURS, A MES FRERES,

Qu'ils trouvent là, le gage de mon infinie tendresse.

A MA GRAND MERE, A TOUS MES PARENTS,

Avec mon profond respect.

A Madame PETERS, A MES BEAUX-PARENTS,

Avec ma filiale affection.

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur André LEMAIRE,
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté,

Il a guidé les premiers pas de l'étudiant de première année que j'étais, marquant ainsi profondément mes études de médecine. Il me fait maintenant l'immense honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il me soit permis de lui adresser avec mes remerciements l'expression de ma déférente admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques LOEPER,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

Il a été mon guide dans l'élaboration de ce travail comme il le fut pendant les trop courtes années où, externe, je bénéficiais de son enseignement. C'est lui qui m'a inculqué le sens profond de la recherche, que seule une grande modestie peut canaliser.

Qu'il me permette de lui exprimer ma respectueuse reconnaissance et mon profond attachement.

A Monsieur le Professeur HAGUENAU,
Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine,

Je voue à sa vaste culture et à l'élévation sereine de sa pensée, une admiration totale, celle de tous ses élèves; qu'il trouve ici l'assurance de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur H. JANET,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

Sa probité scientifique, son sens du respect humain, m'ont toujours à la fois impressionné et réconforté. Qu'il sache combien je le remercie de son enseignement, avec ma vive gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE,

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ BOUVERAIN,
MEDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS,

Il m'a donné tant de facilités à poursuivre ce travail
qui est un bien faible gage de ma grande gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOST,
Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris,

Il a été mon conférencier d'externat. Il me permet
maintenant d'être son ami. Je l'en remercie pro-
fondément.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES SERVIER,

A MADAME LE DOCTEUR JANINE SERVIER,

Ils m'ont inspiré ce travail et m'ont permis par
leur aide précieuse et leurs conseils inlassables,
de le mener à bien; qu'ils soient le gage de ma très
vive reconnaissance et de ma respectueuse amitié.

* * *

AVANT - PROPOS

L'utilité des substances douées de propriétés diurétiques dans la thérapeutique des oedèmes de toute origine n'échappe à personne.

La connaissance chaque jour plus approfondie que nous avons des phénomènes biologiques assurant l'équilibre ionique des milieux intérieurs de l'organisme a permis de mettre au point des diurétiques de plus en plus actifs.

Or, pour qu'un nouveau diurétique soit utilisable sur le plan thérapeutique, il doit répondre, d'après BOUTONNE de LILLE, à un certain nombre de conditions :

- 1 - Facilité d'administration, permettant un traitement de longue haleine, un traitement ambulatoire, c'est-à-dire : efficacité par voie orale.
- 2 - Efficacité réelle, s'exerçant non seulement sur un pourcentage élevé de malades, dans une indication donnée, mais aussi sur un pourcentage élevé d'indications.
- 3 - Action constante, adaptée à l'effet recherché, sans épuisement à brève échéance de l'effet diurétique.
- 4 - Absence d'effets secondaires. L'action sur la diurèse sera élective; elle ne doit pas entraîner de déséquilibre pathologique.
- 5 - Tolérance élevée à l'égard du rein et des autres organes.

Parmi les nombreuses substances diurétiques dont nous disposons quelles sont celles qui satisfont à ces cinq critères, ou tout au moins s'en approchent le plus ?

C'est ce que nous allons tenter de dégager dans la première partie de ce travail, nous penchant plus particulièrement, dans la seconde partie, sur une substance diurétique récemment synthétisée : l'isobutyl - benzotiadiazine, qui paraît répondre aux conditions que nous venons de poser.

Chapitre I

MECANISMES RENaux DE L'ELIMINATION DU SODIUM

Il est important, pour la compréhension des mécanismes intimes d'action des différents diurétiques et plus particulièrement des diurétiques sulfamidés, de connaître les mécanismes normaux qui régissent l'élimination du sodium au niveau du rein.

En effet, il est possible d'écrire schématiquement que l'élimination de neuf grammes de chlorure de sodium entraînent le départ de 1 litre d'eau.

Empêcher la résorption sodique est donc une opération fort payante sur le plan thérapeutique. C'est ce à quoi visent la plupart des diurétiques utilisés actuellement en thérapeutique.

Il existe trois variétés de réabsorption sodique, chacune liée à une fonction particulière du rein.

1) Au niveau du tube proximal : La réabsorption sodique y est massive, puisqu'elle entraîne la récupération de 85 % du filtrat glomérulaire. Véritable pompe à sodium, le tubule proximal voit à son niveau une aspiration du sodium de la lumière du tube vers les espaces interstitiels péri-tubulaires. Cette aspiration crée une différence de potentiel qui entraîne passivement les autres anions et la quantité d'eau nécessaire au maintien d'une isotonicité intra-tubulaire.

2) Au niveau de l'Anse de Henlé : Le filtrat glomérulaire restant (soit 15 % du filtrat initial) va cheminer dans l'Anse de Henlé. Il est isotonique. Au niveau de la branche ascendante de l'Anse, où la muqueuse devient imperméable à l'eau, une fuite sodique vers les espaces interstitiels péri-tubulaires se produit, d'où rupture de l'équilibre osmotique.

3) Au niveau du tube distal : Le contenu intra-tubulaire est hypotonique, riche en eau, pauvre en sodium. Il va gagner le tube distal, dont les parois sont à nouveau perméables à l'eau.

Or, la perméabilité des parois du tube distal vis-à-vis de l'eau, varie sous l'action de l'Hormone antidiurétique, qui a le pouvoir de l'augmenter énormément, c'est-à-dire de réabsorber l'eau, chaque fois que le contenu intra-tubulaire est par trop hypotonique.

Au niveau du tube distal, s'effectue la troisième et dernière réabsorption sodique. En effet, à ce niveau, le CO_2 cellulaire s'hydrate, sous l'action de l'Anhydrase carbonique, selon la réaction :



Les ions Hydrogène H^+ naissant s'éliminent dans l'urine et contribuent à l'acidifier.

Le sodium est capté par l'ion $\text{CO}_3 \text{H}^-$ qui le préserve donc en permettant sa réabsorption.

Il semble bien que la régulation du sodium s'effectue à partir du contenu tubulaire du néphron.

En effet, c'est sur les 15 % qui restent du filtrat glomérulaire, que semblent porter les mécanismes de régulation automatique, alors que les 85 % de ce filtrat, réabsorbé au niveau du tube proximal, passent quasi-mécaniquement.

a) Si l'urine tubulaire, au niveau de la partie ascendante de l'Anse de Henlé, est pauvre en sodium, l'Hormone anti-diurétique est sécrétée en abondance pour augmenter la perméabilité de la paroi tubulaire et favoriser le passage de l'eau vers les espaces interstitiels. D'où augmentation de la volhémie.

b) L'importance de la volhémie est fonction de la concentration du sérum :

- en sodium (qui augmente la volhémie)
- en potassium (qui la diminue)

c'est-à-dire, en fait, est fonction des hormones minéralo-corticoïdes.

c) Si la volhémie varie, l'excitation d'organes osmo-récepteurs et volo-récepteurs (veine sus-hépatique, carotides ou oreillettes très probablement) en relation avec les formations hypothalamiques, enclanche secondairement une émission d'aldostérone de la part de la glomérulée de la surrénale (si la volhémie diminue) ou au contraire un freinage de cette sécrétion (si la volhémie augmente).

(Des expériences récentes ont, en effet, montré que le taux de l'aldostérone variait, non pas en fonction de la concentration électrolytique, mais seulement en fonction de la seule volhémie).

L'aldostérone favorise probablement la réabsorption sodique du sodium au niveau du tube distal.

Chapitre II

PLACES DES DIURETIQUES SULFAMIDES PARMI LES DIURETIQUES HABITUELS

A POLARISATION SODIQUE

Passant en revue un certain nombre de corps à action diurétique nous n'envisagerons cependant que les diurétiques à polarisation sodique, excluant notamment de cette étude les diurétiques à action extra-rénale comme les digitaliques.

Nous venons de voir dans le précédent chapitre comment transitaient normalement les électrolytes sanguins et notamment le sodium dans la circulation et plus particulièrement dans le filtre rénal.

L'importance théorique de la connaissance des mécanismes intimes qui régissent cette filtration-réabsorption rénale des électrolytes s'est traduite sur le plan pratique par la mise au point de corps actifs susceptibles d'intervenir dans ces mécanismes et de les dévier dans le sens d'une amélioration d'un équilibre circulatoire perturbé.

Le rôle du chlorure de Na dans la formation de l'oedème cardiaque fut démontré dès 1903 par ACHARD et LOEPER, puis par P. MERKLEN.

A leur suite, dès 1903, WIDAL et LEMIERRE précisaient la responsabilité du sodium dans l'Oedème rénal.

En 1925, BLUM et ses collaborateurs montraient l'importance du rôle de l'ion sodium dans la rétention aqueuse.

1 - Le moyen le plus simple de provoquer une diurèse abondante est donc la suppression du sel de l'alimentation.

Le régime sans sel est en effet une condition indispensable de toute action diurétique. Son établissement pose de gros problèmes de surveillance tant il est vrai qu'un régime sans sel strict est à la fois difficile à établir, difficile à suivre et difficile à surveiller.

2 - Les dérivés xanthiques : caféine - théobromine - théophylline.

Leur connaissance remonte à près de 3 siècles. Devant l'efflorescence des nouveaux et très puissants diurétiques qui chaque jour font leur apparition depuis quelques années, les dérivées xanthiques font figure de parents

pauvres et sont pratiquement les seuls diurétiques de l'Ancienne Pharmacopée utilisés encore de nos jours.

Leur mécanisme d'action - et c'est un fait paradoxal - n'en reste pas moins fort peu connu. Les xanthiques ont une action qui procède vraisemblablement d'un double mécanisme.

- Augmentation de la filtration glomérulaire, mécaniquement par élévation du débit rénal secondaire à l'augmentation du débit cardiaque (et peut-être également par vasodilatation de l'artériole afférente).

- Diminution de la réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau. Le mérite revient à BARTRAM d'avoir précisé ce mécanisme : l'injection de théophylline dans l'artère rénale du chien, déclanche une diurèse hydrosaline superposable à celle obtenue par un diurétique mercuriel (l'élimination du chlore est supérieure à celle du sodium). Cette diminution de la réabsorption tubulaire de l'eau et du sodium semble indépendante de la filtration glomérulaire ; toutefois, le mécanisme exact des xanthiques sur le tube reste inconnu.

Il n'en demeure pas moins que les xanthiques jettent un pont entre les diurétiques à action mécanique types digitaliques et les diurétiques modernes qui interviennent sur le mécanisme de réabsorption des électrolytes.

Les dérivés xanthiques, très peu toxiques, sont des produits utiles dans le traitement d'entretien de l'insuffisance cardiaque mais ils ne sauraient être substitués aux diurétiques majeurs.

3 - Il en est de même pour tous les chlorures alcalins (diurétiques osmotiques et acidifiants) qui favorisent la diurèse, à l'exception bien entendu du chlorure de sodium. Parmi ceux-ci le chlorure d'ammonium fut le plus utilisé, il est utilisé seul ou en association avec les diurétiques mercuriels pour potentialiser leur action.

4 - Les résines échangeuses d'ions ont suscité beaucoup d'espoir en raison de leur mode d'action original. En effet, leur point d'impact n'est pas le rein, mais la lumière intestinale où elles inhibent l'absorption de l'ion sodium qu'elles fixent sur leur molécule. Les plus couramment utilisées sont les résines sulfoniques et les résines carboxyliques, on les utilise dans

l'insuffisance cardiaque oedémateuse en association avec les diurétiques mercuriels qu'elles potentialisent. Cependant, les résines cathioniques n'inhibent pas que l'ion sodique; elles inhibent l'absorption d'autres ions dont le potassium. Mieux encore, leur utilisation prolongée diminue l'excrétion sodée et augmente l'excrétion potassique (Emerson). Résultats : si les avantages théoriques des résines échangeuses d'ions sont réels, leur emploi est des plus malaisés, grevé d'inconvénients liés aux perturbations électrolytiques, à leur mauvaise tolérance digestive, à leur maniement délicat. Elles sont pratiquement abandonnées.

5 - Les diurétiques mercuriels.

Depuis un siècle, l'activité diurétique du mercure est utilisée en thérapeutique.

Les véritables dérivés mercuriels tirent leur origine de l'Asurol, découvert par FISHER ; ce produit étant toxique, d'autres corps furent réalisés dont le Novasurol, primitivement utilisé dans le traitement de la syphilis et dont les propriétés éminemment diurétiques ne furent découvertes qu'accidentellement par VOGL. L'action directe du mercure sur le rein fut précisée par CUSHNY, RICHARD et SMITH, puis par GOVAERTS, SHMIDT & BARTSAM.

Les diurétiques mercuriels sont caractérisés par une activité importante, à la fois très rapide et très fugace. On les utilise uniquement par voie parentérale, ce qui est souvent, sur le plan pratique, un inconvénient.

La propriété essentielle des diurétiques mercuriels est d'augmenter l'excrétion urinaire de l'eau et des électrolytes. Le fait important est la diminution ou le blocage de la réabsorption tubulaire des électrolytes. La majorité des Auteurs estime que cette action inhibitrice porte sur la réabsorption au niveau du tube proximal. En effet, les fonctions rénales siégeant dans cette région (réabsorption du glucose, de l'acide urique, sécrétion du diodrast, de l'acide para-amino-hippurique, production d'ammoniaque) sont diminuées par l'injection de composés mercuriels.

La diurèse mercurielle, par ailleurs, s'accompagne d'une forte concentration de l'urine en chlore, uni certes à du sodium, mais aussi à d'autres cations.

La diurèse, volontiers intense, qu'entraîne le diurétique organo-mercuriel, débute dès la première heure, atteint son maximum en quelques heures pour se terminer en 18 à 24 h. Elle s'accompagne de modifications hémodynamiques liées à la chute de la pression veineuse.

Malheureusement, l'emploi de dérivés mercuriels est limité par leur toxicité, notamment rénale.

6 - Le rôle diurétique des corticoïdes.

Les hormones surrénales minéralo-corticoïdes semblent agir directement sur le tube pour régler l'excrétion du sodium et du potassium. Leur mécanisme d'action est mal connu. Il consisterait en un processus d'échanges au niveau du tube distal entre les ions sodium contenus dans l'urine tubulaire et les ions potassium et hydrogènes sécrétés par les cellules du tube. Le sodium est ainsi réabsorbé tandis que le potassium et l'hydrogène sont excrétés.

Comment s'effectue exactement cet échange ?

Dans un premier temps, les H.minéralo-corticoïdes augmentent légèrement la filtration glomérulaire, mais surtout inhibe la réabsorption tubulaire de l'eau, déclanchant ainsi, primitivement une diurèse aqueuse. Ainsi se constitue une diminution de volume des liquides extra-cellulaires, amenant une concentration des électrolytes, donc une augmentation de l'osmolarité plasmatique. Celle-ci s'accompagne d'une sécrétion d'aldostérone (hormone anti-diurétique découverte en 1952 par LUETCHER, hormone de préservation électrolytique).

Les centres osmo-récepteurs diencephaliques, en réponse, inhibent cette sécrétion d'aldostérone. Cette inhibition entraîne une libération de l'ion sodium au niveau des cellules tubulaires et donc, en définitive, une diurèse sodique. Les cortisoniques, (la delta cortisone notamment) accroissent donc la diurèse en ramenant à la normale le taux d'aldostérone sanguin, augmenté dans les syndromes oedémateux. C'est là l'explication de leur action diurétique dans les syndromes oedémateux et eux seuls.

Toutefois, la surveillance attentive et les précautions toujours de mise, que nécessite un traitement par les corticoïdes, ne permet pas véritablement de les classer parmi les diurétiques d'emploi courant.

7 - Les inhibiteurs de l'Aldostérone.

Bloquer l'aldostérone revient donc à provoquer une diurèse sodique. C'est ce que réalisent deux séries de corps synthétiques, concrétisation des recherches récentes sur un problème d'actualité.

a) Les Spirolactons sont des stéroïdes synthétiques qui entrent en compétition avec l'aldostérone au niveau du tubule (le type en est : l'aldactone).

b) Les adrénostatiques empêchent la synthèse de l'aldostérone au niveau de la surrénale. Le type en est le SU 48.85.

Malheureusement, le point d'impact de l'aldostérone se situant au niveau du tube distal, c'est à ce niveau que se bloque la réabsorption du sodium sous l'action des antialdostérone. Il va de soi que la majeure partie de la réabsorption sodique s'est faite déjà au niveau du tube proximal ce qui explique la relative rareté des états oedémateux s'accompagnant d'hyperaldostéronisme et les échecs de ces corps dans les oedèmes sans augmentation du taux de l'aldostérone. De beaux résultats cependant sont à compter au titre des spirolactones dans la réduction si difficile des oedèmes cirrhotiques.

8 - Les sulfamides diurétiques.

La découverte en 1940 par MANN et KEILIN, du pouvoir inhibiteur de la sulfanilamide vis à vis de l'anhydride carbonique des globules rouges in vitro, allait ouvrir une importante et très originale voie à la thérapeutique diurétique.

Dix ans après, ROBLIN et ses collaborateurs mettaient au point l'Acétazolamide qui fut le premier diurétique sulfamidé utilisé largement en thérapeutique. Une longue série de recherches permit par la suite, la synthèse de sulfamides diurétiques d'action de plus en plus puissante et de plus synthétique vis à vis de la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal.

Sur le plan pratique, il nous semble peu commode de diviser les diurétiques sulfamidés en deux familles :

- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui agissent faiblement sur la réabsorption sodique ;

- les Benzothiadiazines dont l'action sur la réabsorption du sodium est d'autant plus puissante que l'inhibition de l'anhydrase carbonique faiblit ou même s'annule.

Les benzothiadiazines agissent électivement en bloquant la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal. Ainsi s'explique leur action spectaculaire dans les oedèmes cardiaques et d'une façon générale les oedèmes qui ne s'accompagnent pas d'hyperaldostéronisme (c'est le plus souvent le cas). Il va sans dire que l'association benzothiadiazines-spirolactones doit en pratique solutionner la plupart des oedèmes liés à une rétention sodique puisqu'ainsi sont bloqués les deux mécanismes (distal et proximal) de la réabsorption du sodium.

Les sulfamides diurétiques se prennent par voie buccale, leur efficacité est souvent étonnante ; leur action (du moins pour les benzothiadiazines) ne semble pas s'épuiser à la longue. Les effets secondaires provoqués tendent à devenir de plus en plus rares, au fur et à mesure que leur puissance augmente. Enfin les différents auteurs ont remarqué leur bonne tolérance habituelle, tant rénale que cutanée, sanguine, digestive ou hépatique.

Les benzothiadiazines notamment sont de maniement de plus en plus aisé quand croît leur activité. Ce fait paradoxal en apparence n'est pas leur moindre qualité.

Ces corps incontestablement se rapprochent du diurétique idéal s'il existe jamais et semblent justifier les espoirs placés en eux. Il faut toutefois atteindre un certain recul avant de porter sur ces drogues un jugement définitif. Mais est-ce là, chose possible à une époque où une thérapeutique est à peine charpentée qu'une autre plus séduisante la menace ?

Chapitre III

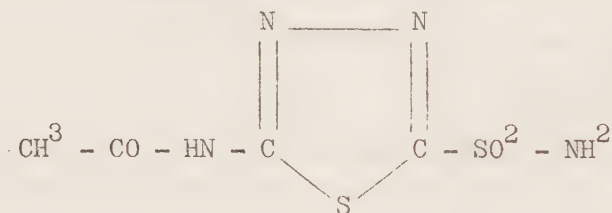
LES SULFAMIDES DIURETIQUES UTILISÉS EN THERAPEUTIQUE

Nous avons vu qu'aux familles de diurétiques d'origine végétale d'effet osmotique, de structure xanthique ou organo-mercurielle, dont l'activité est, soit difficile à objectiver, soit au contraire puissante, mais difficile à canaliser, s'oppose, depuis quelques années, une nouvelle série de corps : les sulfamides diurétiques.

Il apparaît nettement, à l'heure actuelle, que les diurétiques sulfamidés se divisent en deux classes distinctes opposées à la fois par leur formule chimique, leur mode d'action et leur effet clinique.

A - LES INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

Cette série est caractérisée par des corps hétérocycliques soufrés, possédant un reste sulfamyl libre. La tête de file est représentée par l'Acétazolamide ou 2-acéthyl-amino-1-3-4 thiodiazolsulfamide.



1 - L'Acétazolamide.

L'acétazolamide agit exclusivement en tant qu'inhibiteur très puissant de l'anhydrase carbonique.

L'importance de cet enzyme est considérable. Il fut isolé à partir des globules rouges, en 1932, par ROUGHTON et MELDRUM, ainsi que par STADY et O'BRIEN. On le retrouva ensuite dans de nombreux organes, notamment le rein, les glandes génitales.

- L'anhydrase carbonique catalyse la réaction réversible suivante :



- Aussi, l'anhydrase carbonique joue-t-il un rôle de premier plan dans la respiration tissulaire et pulmonaire, le transport du CO_2 , l'équilibre acido-basique. Au niveau du rein, cet enzyme est le ressort permettant la production d'ions H^+ dans les cellules tubulaires de la partie distale. Ces ions H^+ passent dans la lumière du tube du néphron. Il se fait alors un échange entre ces ions H^+ et les ions Na^+ qui proviennent des sels en dissolution de l'urine glomérulaire (PO_4HNa_2 , ClNa , CO_3HNa).

- Les cations Na^+ vont passer alors dans les cellules bordantes du tubule distal, se combinant avec les anions CO_3HNa^- , et donnant du bicarbonate de sodium qui passe dans le sang pour maintenir constante la réserve alcaline du plasma.

- L'acétazolamide inhibe l'anhydrase carbonique et bloque cette réaction. Il en résulte une non dissociation du CO_3H^2 . Dans ces conditions, l'absence d'ions H^+ ne permet pas la capture d'ions Na^+ qui vont s'éliminer dans les urines. Celles-ci, normalement acides, deviendront alcalines. Parallèlement, la réserve alcaline baisse.

- L'acétazolamide n'a pas d'effet chez les malades où une acidose préexistante a déjà abaissé le taux de bicarbonate plasmatique. Les acidifiants type chlorure d'ammonium s'opposent donc à son action. Réciproquement, BROUSTET et LE MOIGNE ont montré que l'adjonction de cations (bicarbonate ou citrate de potassium) relance l'activité diurétique de l'acétazolamide.

- L'action inhibitrice de l'acétazolamide disparaît en quelques heures (6 heures pour MAREN). L'effet diurétique s'estompe alors (FALBRIARD) et l'on assiste à une rétention des ions sodium. Ce phénomène particulier est à peu près inexpliqué. Il impose une conduite thérapeutique stricte : cures discontinues.

- Les indications de l'acétazolamide découlent de ces faits : si, en tant que diurétique pur, les dérivés benzothiadiaziniques sont à la fois plus puissants et plus maniabiles, l'acétazolamide, comme tous les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, donne d'inappréciables résultats chez les malades en état d'alcalose plasmatique. Aussi, l'insuffisance cardiaque qui accompagne les pneumopathies chroniques est une indication logique de ces corps. L'hypoxémie s'associe à la longue à une hypercapnie qui se traduit, sur le plan

biologique, par une rétention du gaz carbonique et une élévation de la réserve alcaline.

BROUSTET et ses Collaborateurs ont observé une diminution de la dyspnée et de la cyanose chez 27 malades (sur 30) atteints d'insuffisance respiratoire chronique au stade de défaillance cardiaque.

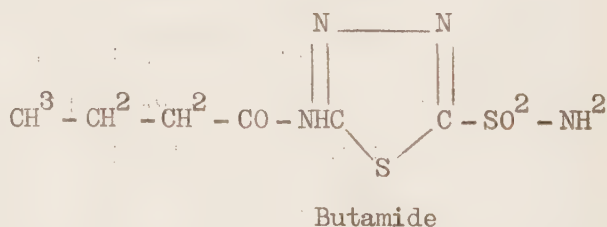
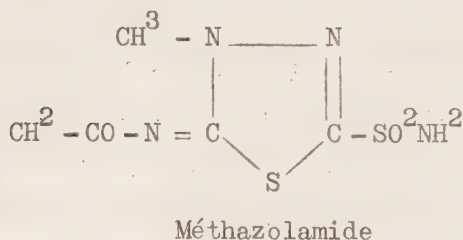
- On a utilisé de même l'acétazolamide avec succès dans le glaucome et certains états épileptiques.

- L'acétazolamide est généralement bien supportée bien que l'on ait pu signaler quelques incidents digestifs, sanguins (purpura, granulopénie), cutanés, nerveux (tremblements, états confusionnels) ; quelques cas de coliques néphrétiques ont été également rapportés par différents auteurs.

- Il va sans dire que l'acétazolamide sera contre-indiquée dans tous les états d'acidose et dans les néphrites chroniques.

2 - Dérivés de l'acétazolamide

a) De formule très proche, la méthazolamide (neptazane) et le butamide (S.K.F.), se différencient l'un par un groupement méthyl sur un des azotes cycliques, l'autre par une chaîne butyryl en remplacement du reste acétyl :



La méthazolamide est utilisée en particulier pour ses propriétés anti-convulsivantes, qu'il faut mettre à l'actif soit de l'effet acidosique du sulfamide, soit de son effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

b) Nirexon (Bayer)

Ce corps aurait expérimentalement un effet diurétique analogue à celui de l'acétazolamide pour des doses de 50 mg par Kg et par jour. Cette activité nettement plus faible que celle de l'acétazolamide permettrait toutefois de doubler aisément les doses sans inconvénient, mais aussi, selon WIRTH,

sans augmenter notablement l'élimination hydrique et sodique, tout en accroissant celle du potassium. Intérêt donc plus théorique que pratique.

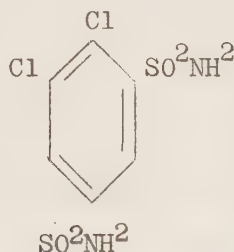
c) W 1548

Actuellement étudié en ANGLETERRE, sa faible toxicité permettrait une posologie élevée (1 à 2 grammes par jour), mais si son effet diurétique est puissant, il s'épuise rapidement.

B - LES FORMES DE TRANSITION ENTRE LES DERIVES DE L'ACETAZOLAMIDE, INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE ET LES BENZOTHIADIAZINES.

1 - Le Dichlorphénamide ou Daranide.

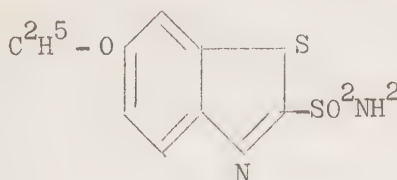
Sa constitution chimique s'écarte notablement de celle de l'acétazolamide : c'est le disulfamyl-1-3-dichloro-4-5-benzène :



Mais, comme l'acétazolamide, le dichlorphénamide inhibe l'anhydrase carbonique et provoque une diurèse bicarbonatée. Toutefois, l'excrétion de chlore est très élevée, ce qui réduit ses risques d'acidose, et rapproche son action du chlorothiazide. Il ne semble pas toxique, et son action ne s'épuise pas. Toutefois, l'élimination du potassium qu'il détermine nécessite une surveillance attentive et un apport journalier. Son activité s'exerce à la dose de 300 mg/jour en moyenne. C'est la dose préconisée par BOULET, MIROUZE et BARJON qui l'ont étudié en FRANCE.

2 - L'Ethoxzolamide (Cardrase).

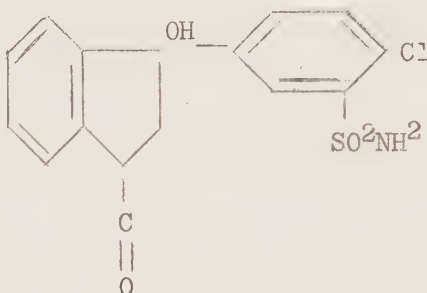
Sa formule chimique se rapproche énormément du chlorothiazide. C'est un dérivé du benzothiazol : le 6 éthoxy-2-benzothiazol sulfonamide :



Il a été utilisé en AMERIQUE par MOYER et FORD et expérimenté en France par BOISSIER. Comme l'acétazolamide, il agit en inhibant l'anhydrase carbonique, mais semble plus toxique que lui.

3 - Le chlorthalidone

Isolé par CPAF et ses Collaborateurs en 1959, ce corps répond à la formule suivante :



C'est le 1-oxo-3 (3' sulfamoyl-4-chlorphényl)-3-hydro-iso-indoline.

Efficace à des doses de 300 mg/jour, le chlorthalidone bloque l'anhydrase carbonique, mais agit aussi sur la résorption du chlore et du sodium au niveau du tube proxima. Si son action est plus prolongée que l'acétazolamide et le chlorothiazide, il entraîne également une fuite potassique à corriger systématiquement.

C - LES BENZOTHIADIAZINES

S'il existe des différences chimiques notables entre les composés bicycliques dérivant de la benzothiadiazine que nous allons passer en revue, et les sulfamidés monocycliques que nous venons d'énumérer, la césure est moins nette sur le plan pharmacologique entre ces deux séries de corps.

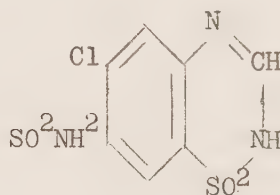
En effet, on peut écrire schématiquement que les sulfamides monocycliques sont inhibiteurs de l'anhydrase carbonique alors que les sulfamides benzothiadiaziniques sont des corps bloquant la résorption du sodium au niveau du tube proximal.

En réalité, tous les sulfamides diurétiques agissent par ces deux mécanismes, mais il apparaît nettement qu'au fur et à mesure que l'on passe de la série sulfamides monocycliques à la série sulfamides bicycliques, l'action inhibitrice de l'anhydrase carbonique diminue de plus en plus alors que l'action bloquante sur la résorption proximale du sodium s'accroît. Ce fait

persiste même au fur et à mesure que la puissance d'action croît dans la série des benzothiadiazines à un point tel que l'effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique des derniers dérivés de la série a pratiquement disparu au bénéfice de l'autre action.

1 - Le chlorothiazide

C'est le 6-chloro-7-sulfamyl-1-2-4-benzothiadiazine-1-1-dioxyde.



Il a été étudié en 1957 par NOVELLO, SPRAGUE et BEYER. Après administration digestive chez le chien, le chlorothiazide provoque une élimination du chlore 26 à 31 fois plus intense que chez le témoin, une élimination du sodium 20 à 35 fois supérieure, et une élimination du potassium 3 à 6 fois supérieure. Les résultats se retrouvent identiques à eux-mêmes si le traitement est prolongé. Il n'y a donc pas d'épuisement de l'effet diurétique. Le produit reste efficace même si l'on crée une acidose par le chlorure d'ammonium, ce qui le différencie de l'acétazolamide. L'élimination du chlore est alors fortement augmentée. De même, si l'on crée une alcalose, le chlorothiazide augmente l'excrétion du sodium, du chlore et des bicarbonates urinaires, à l'encontre des diurétiques mercuriels.

Le chlorothiazide est actif non seulement quel que soit le pH du milieu, mais encore a tendance à corriger les déséquilibres acidobasiques plasmatiques.

Le mécanisme d'action du chlorothiazide est assez mal élucidé. En effet, l'activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique de ce corps est sans rapport avec son action diurétique. Le mécanisme d'action de l'acétazolamide ne peut donc lui être comparé. D'après BERGER, l'ion chlore joue un rôle aussi important que les bicarbonates dans les processus d'échanges ioniques qui régissent l'excrétion tubulaire du sodium. Ainsi, l'excrétion rénale de l'ion Cl^- et de l'ion $\text{CO}_3 \text{H}^-$ serait de telle sorte que la somme des concentrations

plasmatiques de ces deux anions soit toujours constante. Le chlorothiazide agit sur l'élimination du chlore, l'acétazolamide sur l'élimination des bicarbonates : dans les deux cas, quel que soit le véhicule utilisé, le sodium est rejeté.

La diurèse chlorée du chlorothiazide n'est pas sans être à rapprocher de celle des diurétiques mercuriels. Toutefois, le mécanisme d'action de ces deux séries de substances est différent. Aussi, l'activité des sels mercuriels ne s'exerce qu'en milieu acide et est bloquée par le B.A.L., deux conditions qui n'entravent aucunement l'action du chlorothiazide.

Le chlorothiazide élimine le potassium dans une moindre mesure que le sodium. Ce fait implique néanmoins une règle clinique : administrer du potassium aux malades utilisant ce produit.

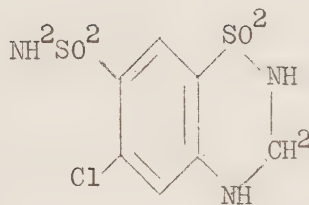
Le chlorothiazide s'absorbe par voie orale ; la dose utile varie de 1 à 2 grammes/jour. On répartit habituellement les doses dans la journée car ce produit agit vite mais s'élimine en 6 à 10 heures.

La toxicité du chlorothiazide est très faible. Les dangers du produit ne sont pas, en pratique, liés à sa formule, mais aux accidents physiologiques, et notamment aux déséquilibres électrolytiques qu'il entraîne.

Les indications du chlorothiazide sont très larges. Comme l'acétazolamide, les rétentions hydrosodées, principalement d'origine cardiaque, mais également de toute origine, sont le principal champ d'activité de ce produit très maniable. Mais un fait nouveau apparaît dans cette série des benzothiadiazines : l'activité hypotensive, apparemment en relation avec une déplétion sodique rénale accentuée. HOLLANDER, CHOBANIAN et WILKINS l'ont montré avec du sodium radioactif. Mais le fait très curieux est la conservation de l'effet hypotenseur des benzothiadiazines alors que l'espace sodique ne varie plus chez des malades traités depuis des mois. Il existe donc une action hypotensive pure qui ne passe pas par des variations de la volémie, du moins celles qui sont en relation avec les échanges électrolytiques.

2 - L'hydrochlorothiazide

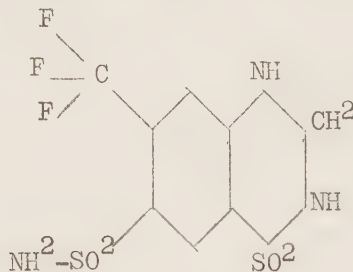
Il ne diffère du chlorothiazide que par la saturation de la chaîne hétérocyclique par deux atomes d'hydrogène. C'est le 6-chloro-7-sulfamyl-3,4 dihydro-2 H (1,2,4)-benzothiadiazine 1,1 dioxyde.



Il agit comme le chlorothiazide en inhibant la réabsorption tubulaire du chlore et du sodium. Mais ici se dessine la règle que nous avons déjà esquissée plus haut : l'hydrochlorothiazide est entre 15 et 20 fois plus actif que le chlorothiazide. La dose utile chez l'homme est en effet de 75 à 100 mg par jour. Ce fait, est rendu possible par une excrétion accrue du sodium et du chlore en quantité équivalent (PERRIN et Coll.). Mais l'excrétion du potassium est très nettement diminuée. La puissance d'action du produit coïncide avec un pouvoir faiblement hypokaliémant. L'action hypotensive de ce produit est plus marquée que celle du chlorothiazide. Les indications sont superposables.

3 - L'hydrofluméthiazide

Etudié par FORD et NICKEL, ce corps est le 3,4 dihydro-7 sulfamyl-6-trifluorométhyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1 dioxyde



Dix fois plus puissant que le chlorothiazide, la posologie moyenne de ce corps est de 50 à 75 mg/jour.

L'excrétion sodique est très marquée. L'excrétion potassique serait encore plus faible qu'avec les diurétiques précédents.

Ici encore, l'action hypotensive du produit a été signalée par tous les auteurs qui ont étudié l'hydrofluméthiazide.

4 - L'isobutyl-hydrochlorothiazide : 3500 S

Dernier né de la série, ce produit que nous nous proposons d'étudier très en détail dans les chapitres suivants de cet exposé est caractérisé par sa puissance d'action qui s'exerce à la dose de 5 à 10 mg par jour. Ici encore, cette activité diurétique s'accompagne d'une très faible élimination potassique et d'une action hypotensive qui n'est retrouvée que chez l'hyper-tendu.

Il en résulte que le 3500 S est un diurétique très actif, à grand rayon d'action, de maniement simple.

D - AUSSI, EN CONCLUSION, TROIS GRANDES IDEES DOMINENT LA THERAPEUTIQUE DIU-
RETIQUE PAR LES BENZOTHIADIAZINES

1 - Plus un diurétique est actif, moins il inhibe l'anhydrase carbonique

Ainsi, par simple saturation d'une double liaison :

- le pouvoir natrurétique est multiplié par 10
- l'activité inhibitrice au niveau de l'anhydrase carbonique est divi-
sée par 10 (RENNICK B. New York Ac. Sciences 88 N° 4 (1960)).

Avec les diurétiques les plus puissants (doses efficaces chez l'homme
5 à 10 mmg) il n'existe pratiquement plus d'action inhibitrice au niveau de
l'anhydrase carbonique.

L'urine reste acide,

l'élimination du K n'est pas augmentée ou l'est très légèrement,
l'élimination des bicarbonates est faible.

L'action inhibitrice au niveau de l'anhydrase carbonique n'est pas souhaitable en effet dans les traitements à long terme, car elle se caractérise par :

- un arrêt de la sécrétion tubulaire des ions H et de l'ammoniaque
- un arrêt de la réabsorption des ions Na et des bicarbonates.

On observe une augmentation de la diurèse, mais avec élimination d'une urine alcaline, riche en Na et en K, riche en bicarbonates et très pauvre en chlore.

2 - Plus un diurétique est actif, moins il élimine de potassium :

(FORD R.V. New York Ac. of Sciences 88 n° 4 (1960) p. 809-815).

a) Expériences aiguës : Ces expériences ont été faites par FORD sur plusieurs dérivés de cette série en utilisant la moitié de la dose maxima efficace en clinique.

- . On constate facilement la diminution des pertes potassiques au fur et à mesure que l'on utilise des produits de plus en plus puissants.
- . On constate également la diminution de l'élimination des bicarbonates.

b) Expériences chroniques : Les expériences chroniques portant sur plus de 6 mois, ont été faites chez des sujets hypertendus, mais sans défaillance cardiaque et sans oedèmes au moment de l'étude. Chaque jour, l'on a étudié l'élimination du Na et du K et l'on a calculé le rapport Na/K qui reste constant pour un diurétique donné :

- si le sujet se trouve dans des conditions constantes de traitement et de régime,
- si l'on ne calcule ce rapport que lorsque le sodium non fixé dans l'organisme a été éliminé,

on observe que :

- le rapport Na/K est d'autant plus favorable que le diurétique est plus puissant : ainsi, les premiers dérivés de cette série ont un rapport Na/K = 1. Les diurétiques plus puissants ont un rapport Na/K = 2 ou 3.
- les pertes potassiques des diurétiques les plus actifs sont minimales et ne nécessitent généralement pas un apport de potassium par la bouche :
 - si le médicament est prescrit aux doses adéquates (danger du surdosage)
 - si l'état et l'appétit du malade permettent une ration de fruits et de viande suffisante.

3 - Les benzothiadiazines sont efficaces quel que soit le pH urinaire,
les variations du pH ne modifiant pas l'efficacité de ces diurétiques.

Leur action persiste aussi bien :

- dans l'alcalose due à l'administration de bicarbonates. Dans ce cas, l'élimination du chlore est inférieure à celle du sodium, mais l'élimination des bicarbonates augmente.
- dans l'acidose due à une surcharge au chlorure d'ammonium. Dans ce cas, l'élimination du chlore dépasse celle du sodium.

Ces résultats distinguent donc nettement les benzothiadiazines

- des diurétiques mercuriels qui deviennent inefficaces en cas d'alcalose,
 - des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) qui perdent leur activité en cas d'acidose.
-

Chapitre IV

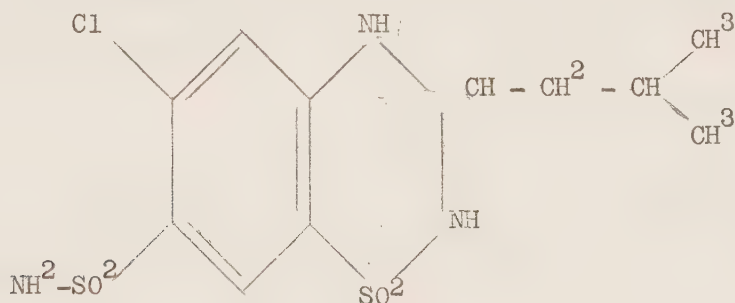
ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE LA PREPARATION 3500 S

A - CONSTITUTION CHIMIQUE

Le 3500 S est l'isobutyl 3-chloro 6-sulfamido 7-dihydro 3-4 -benzo-thiadiazine 1,2,4, dioxyde 1,1

- formule brute : $C_{11} H_{16} O_4 N_3 Cl S_2$

- formule développée :



Insoluble dans l'eau, le 3500 S est très soluble dans le propylène-glycol.

B - PROPRIÉTÉS DIURÉTIQUES DU 3500 S

Celles-ci ont été étudiées sur des rats mâles de 150 à 200 g, dans différentes conditions expérimentales :

- à jeun depuis 18 heures
- en surcharge hydrique
- en surcharge chlorurée sodique.

Dans toute cette étude, nous avons comparé l'action du 3500 S à celle du chlorothiazide, corps à la fois tête de file et le plus connu de la série des benzothiadiazines, qui nous a servi en quelque sorte d'étalon dans nos tests.

1 - Chez le rat à jeun depuis 18 heures :

Le diurétique est administré per os, dissous dans la plus petite quantité possible de propylène-glycol.

Une étude comparative est faite dans les mêmes conditions expérimentales :

- avec le chlorothiazide
- avec des témoins.

Des résultats regroupés dans le tableau ci-dessous, il ressort que :

a) une dose minime de 3500 S de 1/10e de mmg/Kg multiplie par 3 le taux de la diurèse et de l'élimination sodique, sans augmenter l'élimination du potassium - celle-ci est même un peu diminuée par rapport à celle des animaux témoins.

b) une dose de 3500 S de $\frac{1}{2}$ mmg/Kg et une dose de chlorothiazide de 20 mmg/Kg ont approximativement la même action.

Le 3500 S a une action sur la diurèse 40 fois plus grande environ que celle du chlorothiazide.

TABEAU 1

Action diurétique du 3500 S et du chlorothiazide,
chez le rat à l'état de jeûne.

	Dose mmg/Kg	Urines cm ³ /100g / Heure	. Na + MEq/100g/h	K + MEq/100g/h	Cl ⁻ MEq/100g/h	Déficit en chlore
Témoins	0	0,068	8,1	12	14	6,1
3500 S	0,1	0,16	22	9,5	28	3,5
	0,25	0,23	40	18	54	4
	0,5	0,21	36	20	51	5
Chloro- thiazide	20	0,25	33	19	33	19

2 - Chez le rat en état de surcharge hydrique :

Le produit à tester est dissous dans le propylène-glycol et dilué dans de l'eau, de telle sorte que la dose à faire absorber soit dissoute dans un volume d'eau de 50 cc.

Dans ce groupe, l'élimination urinaire des témoins est beaucoup plus grande.

L'action du 3500 S accroît considérablement l'élimination du sodium et du chlore, sans modifier sensiblement celle du potassium.

Ainsi, la dose de 1/10e de mmg/kg augmente de près de 3 fois la natriurie sans changer la kaliémie.

La dose de $\frac{1}{2}$ mmg/kg augmente la diurèse modérément mais multiplie approximativement par 6 l'élimination sodique sans élévation parallèle de l'élimination potassique.

Le chlorothiazide, à doses 40 fois supérieures (20 mmg/kg) exerce une action beaucoup moins intense.

TABEAU 2

Action diurétique du 3500 S chez le rat en surcharge hydrique, et du chlorothiazide.

	Dose mmg/kg	Urines cm ³ /100g/ Heure	Na + MEq/100g/h	K + MEq/100g/h	Cl ⁻ MEq/100g/h	Déficit en chlore
Témoins	0	0,94	13	20	40	- 7
3500 S	0,1	1,07	37	19	48	8
	0,25	1,10	50	24	69	5
	0,5	1,15	72	24	63	33
Chloro- thiazide	20	0,87	39	22	52	9

3 - Chez le rat en état de surcharge chlorurée sodique :

Le diurétique est dissous dans la plus petite quantité possible de propylène-glycol, mais la dilution est effectuée avec une solution à 9 % de ClNa, de telle sorte que la quantité à faire absorber par Kg soit dissoute dans 50 cm³ de cette solution.

Chez les témoins, l'élimination du sodium est importante, nettement plus élevée que celle du potassium.

Le 3500 S exerce une action simultanée sur la diurèse, la natrurie, la chlorurie, beaucoup plus discrète sur l'élimination potassique, puisque'une dose de 0,1 mmg/kg multiplie par 2 environ l'élimination du sodium sans modifier l'excrétion du potassium.

TABLEAU 3

Action diurétique du 3500 S chez le rat en surcharge chlorurée sodique

	Dose mmg/kg	Urines cm ³ /100g / Heure	Na + MEq/100g/h	K + MEq/100g/h	Cl ⁻ MEq/100g/h	Déficit en chlore
Témoins	0	0,43	72	25	80	17
3500 S	0,1	0,74	136	24	125	35
	0,25	0,90	150	33	144	39
	0,5	0,99	186	33	180	36

4 - Au Total

Le 3500 S s'est révélé, au stade expérimental, un diurétique extrêmement actif.

L'action diurétique porte surtout sur le sodium et l'élimination hydrique. Elle est beaucoup plus faible sur le potassium, d'autant plus faible que la dose utilisée chez l'animal est plus petite.

Le déficit en chlore est faible $((Na+ \text{ et } K+) - (Cl))$ ce qui exclut comme mécanisme d'action une inhibition de l'anhydrase carbonique.

Chapitre V

ETUDE DU 3500 S CHEZ LES MALADES EN INSUFFISANCE CARDIAQUE

Une série de 14 malades furent traités dans le Service du Professeur Agrégé BOUVRAIN à l'Hôpital LARIBOISIERE (A.P. de PARIS).

Une autre série de malades étaient parallèlement suivis dans le Service du Professeur Agrégé LOEPER à l'Hôpital A. CHENNEVIER (A.P. de PARIS).

A - PREMIERE SERIE DE MALADES

1 - Les 14 malades étudiés comprenaient :

- 3 coronariens (obs. 1, 6 et 11)
- 2 "coeur pulmonaire chronique" (obs. 2 et 10)
- 4 cardiopathies valvulaires (obs. 3, 9, 13 et 14)
- 3 insuffisances cardiaques chez des hypertendus (obs. 4, 5 et 7)
- 2 enfin, étaient des cardiaques sans étiologie déterminée (obs. 8 et 12).

Tous étaient hospitalisés, au repos strict, mis au régime de restriction sodique (régime sans sel de l'Assistance Publique).

Tous sauf 3 (obs. 1, 2 et 7) ont reçu des digitaliques.

Aucun n'a reçu de potassium durant le traitement.

La conduite du traitement par le 3500 S a varié selon les cas :

- une thérapeutique discontinue a été appliquée chez 10 malades
- une thérapeutique continue a été appliquée chez les 4 autres.
(obs. 4, 5, 10 et 12).

La posologie quotidienne allant de 2 à 4 comprimés, la durée totale du traitement a été de 10 à 57 jours.

2 - Résultats

Les effets ont été tout à fait satisfaisants dans 13 cas.

Il n'y a eu qu'un seul échec (obs. 10).

a) Effets du 3500 S sur les signes cliniques d'insuffisance cardiaque

L'action du 3500 S a été nette dans la plupart des cas sur :

- les oedèmes des membres inférieurs
- la dyspnée et l'oedème pulmonaire.

Ainsi, chez un malade convalescent d'infarctus du myocarde, le 3500S seul, sans traitement tonicardiaque associé, a fait disparaître rapidement des opacités radiologiques bilatérales floconneuses, témoignant d'un oedème pulmonaire (obs. 1)

- les épanchements pleuraux.

Sur 4 épanchements pleuraux, 2 furent asséchés sans séquelles radiologiques. Les 2 autres furent considérablement améliorés, notamment l'observation 3 où il s'agissait d'un épanchement intarissable, récidivant après ponction.

Aucun d'eux n'a été ponctionné au cours du traitement par le 3500S.

	Après traitement	Après traitement par le 3500 S		ECHECS
	ces signes étaient présents dans	ces signes avaient disparu dans	ces signes s'étaient atténués dans	
Oedèmes des membres inférieurs	13 cas tous, sauf obs. 1	12 cas		obs. 10
Dyspnée	10 cas obs. 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13	8 cas		2 obs. 8 et 10
Oedème pulmonaire	3 cas	3 cas		
Epanchement pleural	4 cas obs. 3, 5, 8, 11	2 cas	2 cas	

b) Effets du 3500 S sur la diurèse et les électrolytes

L'action du 3500 S a porté :

- sur le volume des urines qui a augmenté considérablement dans tous les cas
- sur l'élimination sodique et chlorée.

L'élimination potassique a été peu influencée dans cette série clinique : la concentration urinaire de potassium s'éleva modérément dans 7 cas.

Par contre, elle diminua notablement dans 6 cas, l'augmentation de la diurèse hydrique ayant favorisé la dilution des ions K^+ .

Il existe de façon évidente, dans tous les cas sauf un (obs. 10) une nette dissociation entre l'élimination du sodium et celle du potassium.

Les résultats de toutes les observations ont été portées sur les figures ci-après. Pour simplifier la représentation graphique, 2 chiffres ont été retenus :

- taux initial avant traitement (colonne blanche)
- taux au 4ème jour de traitement par le 3500 S (colonne hachurée).

Le traitement discontinu par le 3500 S ne donna pratiquement jamais de clochers polyuriques intermittents comme ceux provoqués par les injections de diurétiques mercuriels.

TABLEAU II - Action du 3500 S sur la diurèse

TABLEAU III - Elimination du chlore

TABLEAU IV - Elimination du Na

TABLEAU V - Elimination du K.

Na urinaire

en gr. o/oo

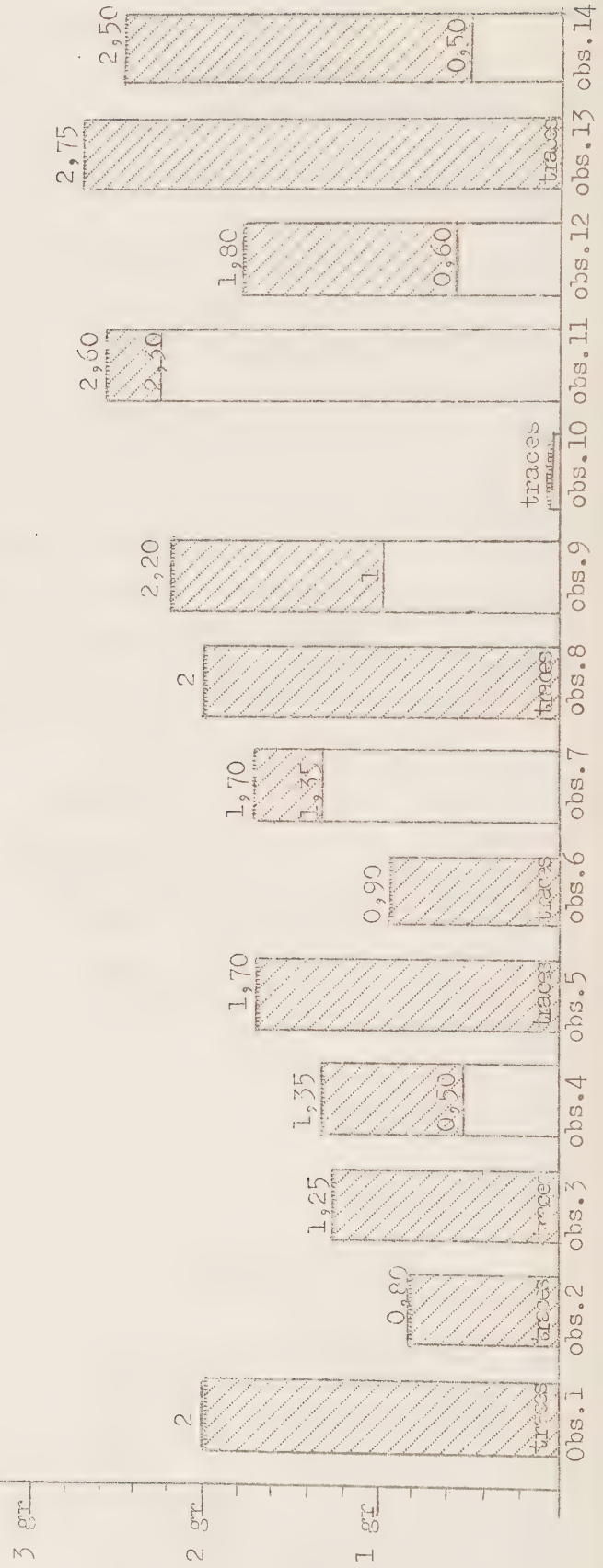
— avant traitement

..... au 4e jour de traitement

Elimination urinaire du sodium

avant traitement et au 4e jour de traitement
chez les mêmes malades.

Tous les malades ont une augmentation nette
de l'élimination urinaire sodique, sauf 1 cas
(obs.10) pas de modification.



K urinaire

en gr. o/oo

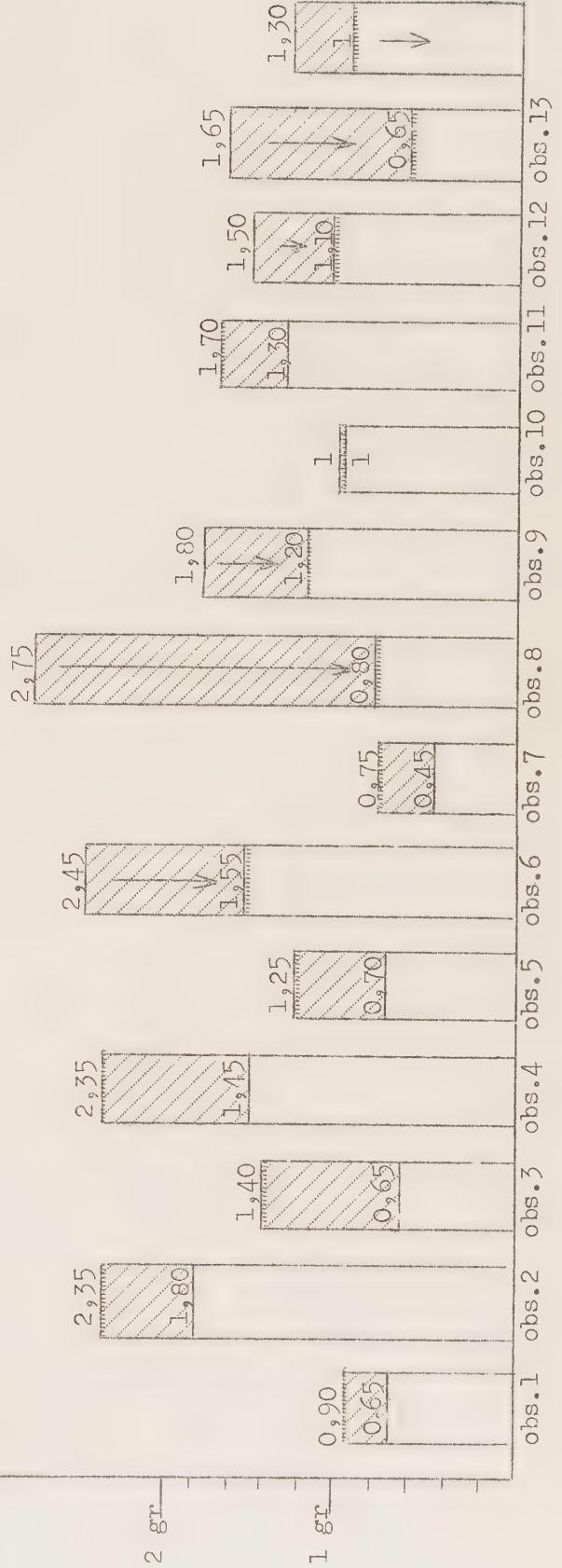
— avant traitement

..... au 4e jour de traitement

Elimination urinaire du potassium

avant traitement et au 4e jour de traitement
chez les mêmes malades.

- augmentation beaucoup moins importante que celle du Cl et du Na dans 7 cas (obs.1.2.3.4.5.7.11)
- pas de modification - 1 cas (obs.10)
- diminution de l'élimination de K dans 6 cas (obs.6.8.9.12.13)



Elimination urinaire du Chlore

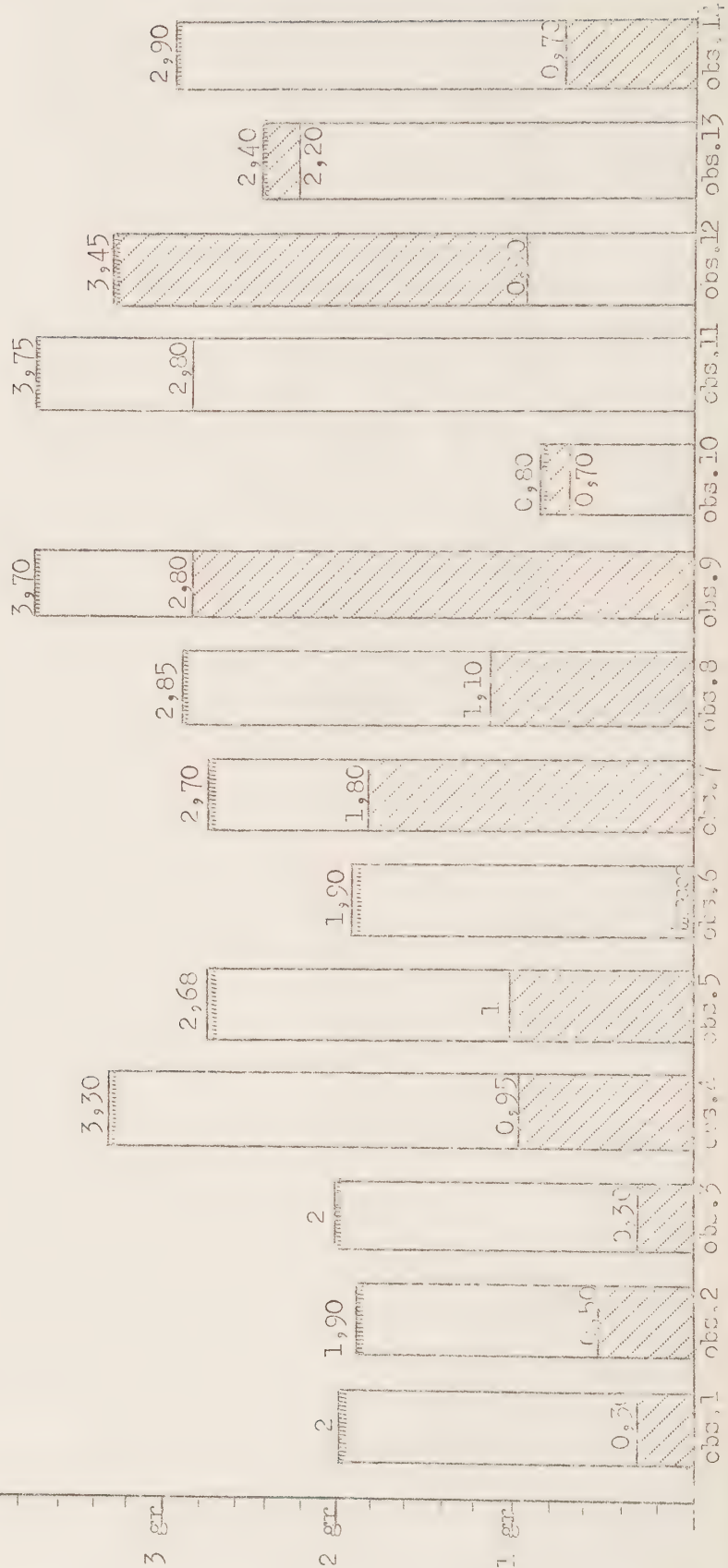
avant traitement et au 4e jour de traitement
chez les mêmes malades.

Cl urinaire

en gr. o/oo

— avant traitement

..... au 4e jour de traitement



Action diurétique du 3500 S au 4^e jour de traitement
chez 14 malades hospitalisés pour
insuffisance cardiaque (service du pr Ag. BOUVRAIN)

Volume des urines

— avant traitement

..... au 4^e jour de traitement

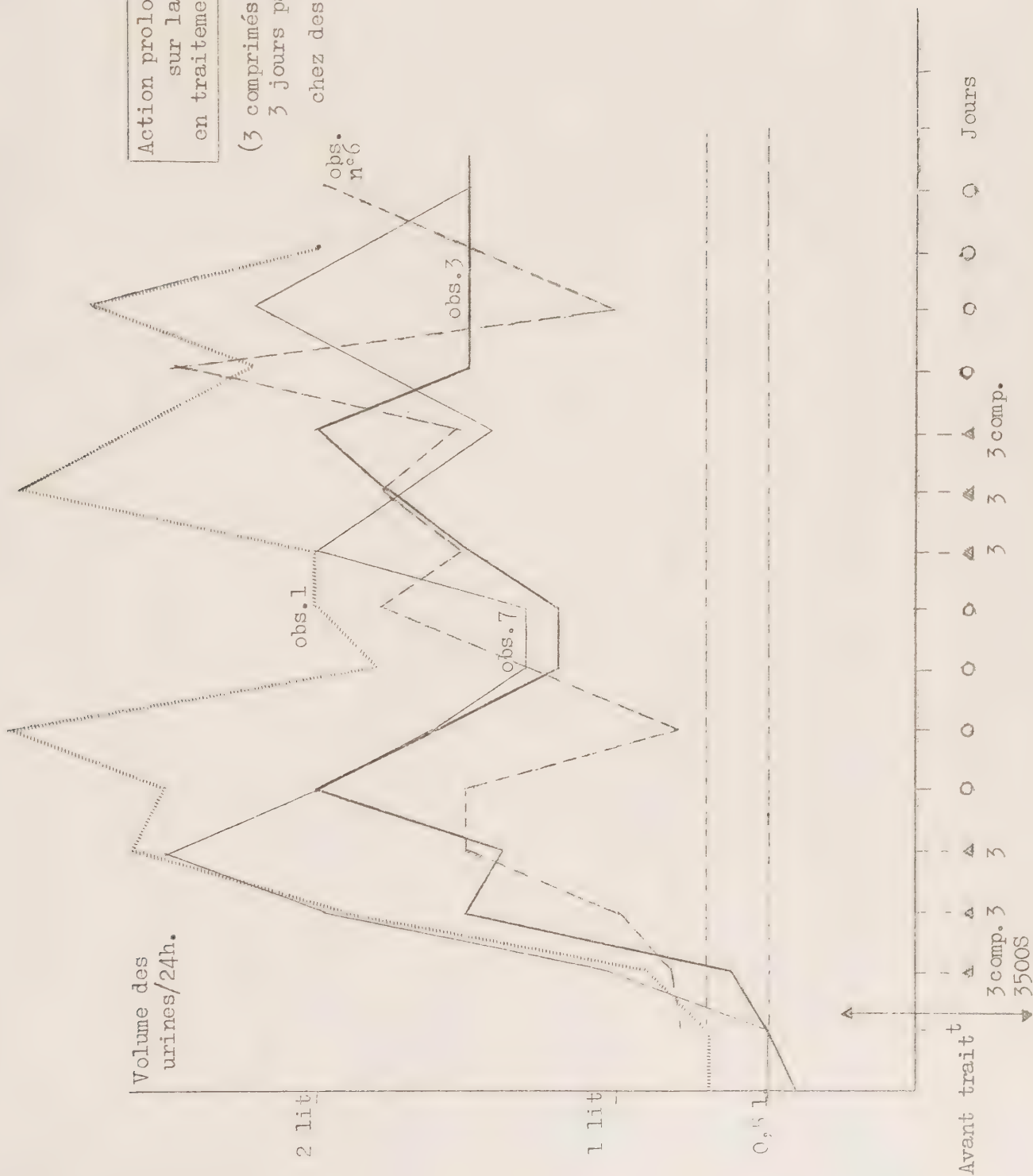


Effet thérapeutique du 3500 S
sur les signes cliniques d'insuffisance cardiaque
(Travaux cliniques du Professeur Agrégé BOUVRAIN).

Signes cliniques d'I.C.	Nombre de cas où ces signes étaient présents	R E S U L T A T S du traitement	
		Succès	Echecs
Oedèmes des membres inférieurs	13 toutes les observa- tions sauf N° 1	12	1 obs. 10
Dyspnée	10 obs. 1,2,3,6,8,9, 10,11,12,13	8	2 obs. 8 et 10
Epanchement pleural	4 obs. 3,5,8 et 11	2 disparit. obs. 5 et 11 2 atténués obs. 3 et 8	0
Oedème pulmonaire	3	3	0
H.T.A. associée	4 obs. 4,5,6,7	2 nets obs. 6 et 7 2 modérés obs. 4 et 5	0

Action prolongée du 3500 S
sur la diurèse
en traitement discontinu

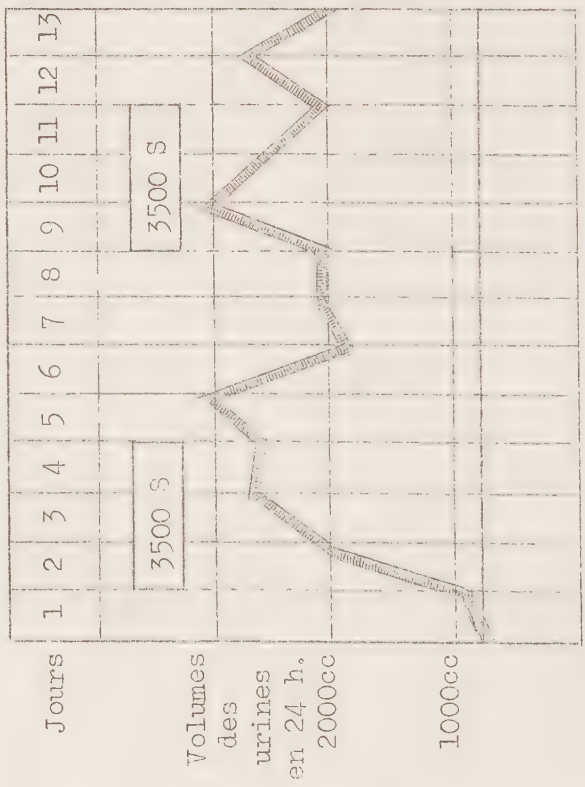
(3 comprimés par jour -
3 jours par semaine)
chez des cardiaques.



c) l'action prolongée du 3500 S apparaît nettement sur les courbes de diurèse :

Obs. n° 1 - DEL ...

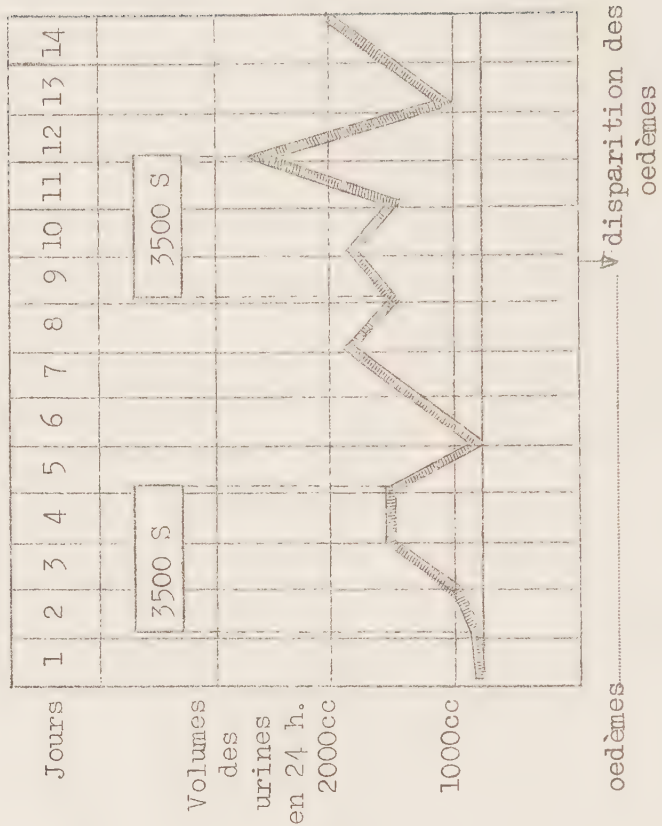
Infarctus du myocarde avec oedèmes
pulmonaires



absence d'oedèmes des m.inf.

Obs. n° 6 - MAR...

I.V.G. chez un hypertendu avec
oedèmes importants

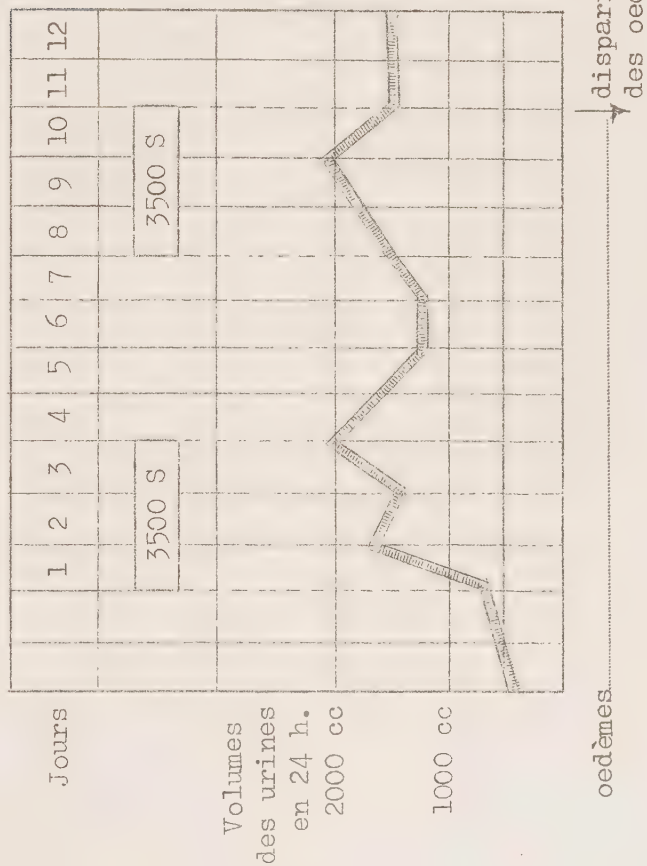


oedèmes disparition des oedèmes

Courbes de diurèse (suite page suivante)...

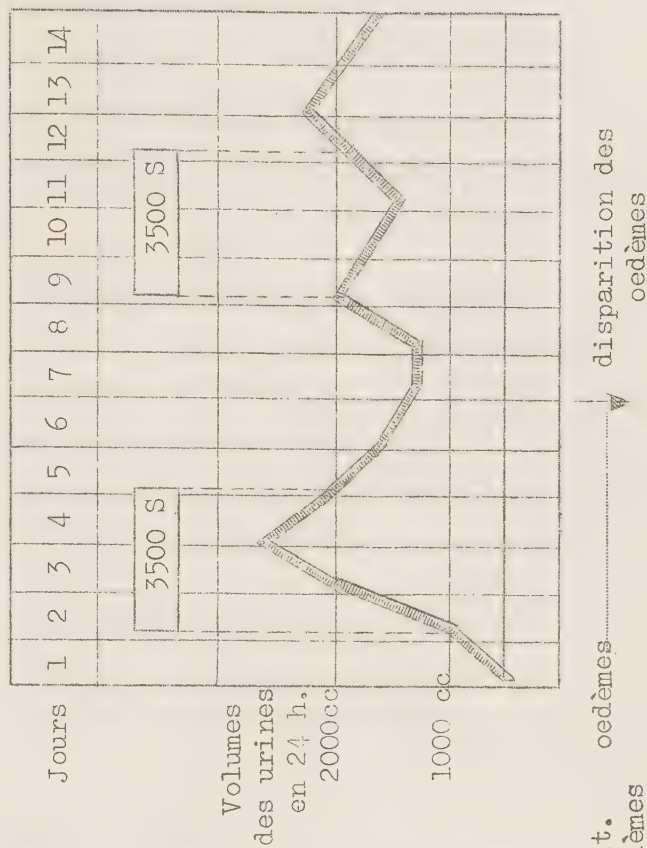
Obs. n° 4 - AVI...

Maladie nitrale d'origine rhumatismale en grande insuf. cardiaque avec dyspnée, oedèmes, gros foie, épanchement pleural de la base droite



Obs. n° 7 - RED...

Insuffisance cardiaque globale chez un hypertendu avec oedèmes.



Courbes de diurèse chez 4 malades hospitalisés pour insuffisance cardiaque, traités par 2 cures de 3500 S (3 comprimés par jour, 3 jours par semaine).

B - AUTRE SERIE DE MALADES

- Huit autres cardiaques ont été traités et suivis dans le Service du Professeur Agrégé J. LOEPER à l'Hôpital A. CHENNEVIER de CRETEIL (Assistance Publique de Paris).

- Le schéma thérapeutique a volontairement été conduit différemment : un traitement continu par le 3500 S a été instauré pendant une durée qui a varié de 8 jours à 3 semaines. La surveillance tant clinique que biologique fut rigoureuse. Nous nous sommes principalement attachés à une surveillance pluri-hebdomadaire des électrolytes plasmatiques et urinaires, et notamment du potassium, pour pallier éventuellement à toute perturbation.

- Nous allons détailler chaque observation, et, pour éviter une énumération fastidieuse de chiffres, nous nous limiterons volontairement à ne citer que les bilans électrolytiques du début, de la moitié et de la fin de la cure.

OBSERVATION N° 1 - C... Marius, 60 ans.

Hypertendu ayant fait une insuffisance cardiaque globale en Février 1960. T.A. variable, toujours au-dessus de 20/10 avec poussées à 25/11.

AVANT TRAITEMENT

- sous traitement digitalique
- T.A. : 23/10
- signes fonctionnels : vertiges, mouches volantes
- diurèse capricieuse : en moyenne : 1400 cc/24 heures
- bradycardie à cause du traitement digitalique et troubles digestifs rythmés par ce traitement
- poids : 67,300 K°.

CONDUITE DU TRAITEMENT

- comme observations n° 2 et 3.

RESULTATS CLINIQUES

- remarquable amélioration de tous les signes fonctionnels
- disparition des troubles digestifs
- T.A. moyenne : 18/8

A noter la rigoureuse constance de la maxima qui reste à 18 pendant tout le traitement alors que la minima varie entre 10 et 8

- diurèse : 2 litres par 24 heures
- poids : 66,300 K°

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl	1e 5.10.60	106 mEq/litre
		1e 17.10.60	92 mEq/litre
		1e 21.10.60	91 mEq/litre
	Na	1e 5.10.60	140 mEq/litre
		1e 17.10.60	130 mEq/litre
		1e 21.10.60	127 mEq/litre
	K	1e 5.10.60	185 mg/litre
		1e 17.10.60	182 mg/litre
		1e 21.10.60	152 mg/litre

<u>Urine</u>	Cl	le 5.10.60	45 mEq/24 heures
		le 17.10.60	100 mEq/24 heures
		le 21.10.60	98 mEq/24 heures
	Na	le 5.10.60	45 mEq/24 heures
		le 17.10.60	86 mEq/24 heures
		le 21.10.60	50 mEq/24 heures
	K	le 5.10.60	10 mEq/24 heures
		le 17.10.60	30 mEq/24 heures
		le 21.10.60	20 mEq/24 heures

CONCLUSIONS

- Baisse tensionnelle remarquable avec disparition des troubles fonctionnels
- Diurèse augmentée de 40 %
- Poids diminué d'un kilog
- Elimination très marquée du Na ayant même abouti à une hyponatrémie en fin de traitement (mais c'est le seul cas).
- Remarquable constance du K pendant les 10 premiers jours du traitement, la baisse de la kaliémie ne survenant que vers le 12e jour (et ayant entraîné l'apparition de crampes).

OBSERVATION N° 2 - M..... Taïeb, 51 ans

- Insuffisance cardiaque globale chez un sujet présentant une hémochromatose avec diabète bronzé et cirrhose
- Syphilis ancienne remontant à 1942.

AVANT TRAITEMENT

- légère dyspnée au repos, s'accroissant à l'effort, mais pas d'angor
- coeur en rythme à 3 temps (galop mais régulier)
T.A. 11,5/7 - pas de décompensation, pas d'œdèmes.
- sous traitement digitalique (4 fois 10 gouttes par semaine) et théobromine
- diurèse moyenne : 1800 cc/24 heures
Elle était de 1400 cc avant la théobromine.
- malade très fatigable.

TRAITEMENT

Selon schéma précédent.

RESULTATS CLINIQUES

- la dyspnée au repos a disparu
- amélioration fonctionnelle très appréciée du malade
Fatigabilité nettement moindre
- T.A. 13/7 - état du coeur : inchangé
- diurèse moyenne 2 litres 300/24 heures
- poids inchangé.

LABORATOIRE

Sang hypochlorémie (90) et hyponatrémie (135) au départ, mais les chiffres du Cl et du Na se maintiennent pendant le traitement.

K	le 5.10.60	200 mg/litre
	le 17.10.60	164 mg/litre
	le 21.10.60	152 mg/litre

Urine	Cl et Na	rien à signaler	
	K	le 5.10.60	36 mEq/24 heures
		le 17.10.60	55 mEq/24 heures
		le 21.10.60	46 mEq/24 heures

CONCLUSIONS

- très bon diurétique chez un insuffisant cardiaque déjà en traitement par digitaline et théobromine
- diurèse même élevée au départ augmentée de 30 % environ
- très nette amélioration des signes fonctionnels
- pas d'augmentation de l'élimination du Cl et du Na - mais ce malade était hypochlorémique et hyponatrémique au départ
- à noter la chute de la kaliémie (exceptionnelle) avec fuite urinaire.

OBSERVATION N° 3 - D..... Jeanne, 72 ans

- Asystolie globale chez une malade atteinte d'insuffisance mitrale, avec arythmie complète compliquée de migrations multiples, entretenant des phénomènes pulmonaires.
- Malade traitée systématiquement par digitaline et chlorothiazide.
Le 3500 S a été substitué à ce dernier diurétique.

AVANT TRAITEMENT

- malade un peu fatiguée
- coeur arythmique avec souffle d'insuffisance mitrale
- épanchement pleural droit avec dyspnée
- T.A. : 12/8
- diurèse moyenne : 800 cc dans l'intervalle entre traitement par chlorothiazide et traitement par 3500 S.

TRAITEMENT

- 2 comprimés par jour de 3500 S pendant 10 jours, puis 1 comprimé pendant 5 jours

RESULTATS

- diurèse moyenne : 1300 cc (augmentée de 50 %)
- T.A. : 13/8
- plus de dyspnée
- Epanchement ?
- état général amélioré ; disparition de l'asthénie.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	K	le 19.10.60	188 mg/litre
		le 27.10.60	164 mg/litre
		le 2.11.60	191 mg/litre
<u>R.A.</u>		le 2.11.60	: 58 volumes

<u>Urine</u>	Cl	le 19.10.60	94 mEq
		le 27.10.60	150 mEq
	Na	le 19.10.60	83
		le 27.10.60	135
	K	le 19.10.60	30
		le 27.10.60	43

CONCLUSIONS

- augmentation de 50 % de la diurèse
- très grosse amélioration de l'état général et des signes fonctionnels
- bonne élimination de Na et Cl - kaliémie stable.

OBSERVATION N° 4 - C..... Nathalie, 70 ans

- Maladie mitrale, d'origine rhumatismale, ayant entraîné une insuffisance cardiaque actuellement bien réduite (par la digitaline et les cures de chlorothiazide).

EXAMEN

- bon état général
- petit oedème vespéral
- légère cyanose des lèvres
- signes d'auscultation typiques de la maladie mitrale
- T.A. : 14/9
- diurèse à 500 cc dans l'intercure chlorothiazide - 3500 S
- poids : 45 K^o,300.

TRAITEMENT

- 2 comprimés par jour de 3500 S pendant 10 jours, puis 1 comprimé pendant 3 jours.

RESULTATS

- diurèse moyenne : 1500 cc (superposable à celle que donnait le chlorothiazide)
- T.A. : inchangée
- bon état général, amélioration subjective
- disparition de l'oedème vespéral.

LABORATOIRE

<u>Kaliémie</u>	le 19.10.60	176 mg/litre
	le 27.10.60	163 "
	le 2.11.60	182 "

R.A. en fin de traitement : 58 volumes.

<u>Urine</u>	Cl	le 19.10.60	60 mEq
		le 27.10.60	133 "
	Na	le 19.10.60	52 "
		le 27.10.60	120 "
	K	le 19.10.60	30 "
		le 27.10.60	41 "

CONCLUSIONS

- la diurèse triple pendant le traitement
- parallèlement, amélioration nette des signes fonctionnels
- fonte des oedèmes vespéraux
- très bonne élimination des électrolytes avec kaliémie stable.

OBSERVATION N° 5 - P..... Claude, 63 ans.

- R.M.
- avec actuellement insuffisance cardiaque
- embolie artérielle des membres inférieurs (séquelles trophiques)
- lithiase vésiculaire
- cures discontinues de chlorothiazide

A L'EXAMEN

- malade sous digitaline
- R.M. typique avec légère dyspnée, gros foie, mais sans oedèmes
- T.A. : 15,5 - 8
- diurèse : 1 litre, 200/24 heures
- poids : 62,500 Kgs.

TRAITEMENT

2 comprimés par jour de 3500 S pendant 9 jours, sans K.

RESULTATS

- T.A. : moyenne 13-9
- diurèse : moyenne 1 litre, 300
- poids : 58,200 Kgs
- rien à signaler au point de vue fonctionnel.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	K	le 17.10.60	220 mg/litre
		21.10.60	210 "
		24.10.60	202 "

Cl et Na : rien à signaler.

R.A. : 60 volumes en fin de traitement.

<u>Urine</u>	K	le 17.10.60	23 mEq/24 heures
		le 21.10.60	29 "
		le 24.10.60	34 "
	Cl	le 17.10.60	33 "
		le 21.10.60	178 "
		le 24.10.60	88 "
	Na	le 17.10.60	21 "
		le 21.10.60	170 "
		le 24.10.60	99 "

CONCLUSIONS

- Cette malade semblait bien réagir au traitement discontinu par le chlorothiazide
- augmentation très faible de la diurèse avec le 3500 S
- mais il faut noter que le poids a baissé de 4 Kgs 300, ce qui impliquerait qu'une bonne partie de l'urine n'a pas été recueillie régulièrement
- baisse très faible de la kaliémie, mais élimination massive du Na et du Cl urinaires (cet effet semble maximum au 4ème jour du traitement)
- légère fuite potassique urinaire.

OBSERVATION N° 6 - C..... Germaine, 71 ans

- insuffisance cardiaque avec arythmie complète chez une femme porteuse d'une insuffisance mitrale athéromateuse
- lithiase vésiculaire et diverticulose colique
- malade très oligurique traitée sans grand résultat par des diurétiques- dernièrement chlorothiazide.

AVANT TRAITEMENT

- malade sous digitaline
- pas de signes fonctionnels notables
- souffle d'insuffisance mitrale organique, arythmie complète, vitesse circulatoire augmentée
- pas de retentissement périphérique en dehors de l'oligurie dont l'origine cardiaque n'est pas certaine
- pas d'atteinte rénale
- T.A. 12,5/8
- diurèse : 400 cc par 24 heures
- poids : 71,250 Kgs.

TRAITEMENT

2 comprimés par jour de 3500 S pendant 10 jours.

RESULTATS

- diurèse ; pendant les 5 premiers jours du traitement, la diurèse est passée à 1200 cc par jour, ce qui est remarquable chez cette malade. Puis, la diurèse s'est stabilisée à 500 cc par jour;
- il faut noter que le poids est passé, après 4 jours de traitement, de 71,250 Kgs à 69,100 Kgs (ce qui correspond bien à la poussée de diurèse) ;
- T.A. inchangée.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl et Na	rien à signaler	
	K	le 17.10.60	230 mg/litre
		le 21.10.60	197 "
		le 24.10.60	150 "
<u>Urine</u>	Cl	le 17.10.60	44 mEq
		le 21.10.60	253 "
		le 24.10.60	123 "
	Na	le 17.10.60	39 "
		le 21.10.60	205 "
		le 24.10.60	96 "
	K	le 17.10.60	22 "
		le 21.10.60	100 "
		le 24.10.60	50 "

CONCLUSIONS

- diurèse très augmentée (300 %) pendant l'administration du 3500 S entraînant une baisse pondérale (les 5 premiers jours)
- mais malade habituellement oligurique : l'augmentation de la diurèse est éphémère malgré la poursuite du traitement
- très forte diminution du Cl et du Na (4ème jour) mais aussi du K entraînant une hypokaliémie.

OBSERVATION N° 7 - M..... Henriette - 65 ans

- insuffisance cardiaque actuellement bien réduite par rétrécissement aortique d'origine congénitale
- cholécystectomie en 1947 (long passé digestif et hépatique).

EXAMEN AVANT TRAITEMENT

- bon état général
- double souffle de la base du coeur ; rythme régulier ; pas de retentissement périphérique
- T.A. : 14-8
- malade sans digitaline et sans tromexane
- diurèse moyenne : 600 cc.

TRAITEMENT

- 2 comprimés de 3500 S par jour pendant 4 jours, au bout desquels le traitement est arrêté, la malade ayant présenté, sous tromexane, une hématurie
- une nouvelle cure de 3500 S une semaine après (2 comprimés par jour pendant 4 jours puis 1 comprimé pendant 3 jours).

RESULTATS

- pendant les cures de 3500 S, nette élévation de la diurèse qui atteint progressivement jusqu'à 1500 cc par jour
diurèse moyenne pendant les cures : 1200 cc
- T.A. inchangée.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl et Na	rien à signaler	
	K	le 17.10.60	191 mg
		le 19.10.60	173 "
		le 2.11.60	155 "

R.A. le 2.11.60 : 63 volumes.

Urine faible prélèvement, pas de dosage significatif possible.

CONCLUSIONS

- augmentation franche de la diurèse pendant les cures de 3500 S
- baisse assez rapide de la kaliémie chez cette malade n'ayant pas reçu de K Cl.

OBSERVATION N° 8 - L..... Marcelle, 63 ans

- hypertendue ayant fait une hémiplegie en 1956
- petite insuffisance cardiaque associée
- oedème des membres inférieurs d'origine veineuse

EXAMEN AVANT TRAITEMENT

- malade sans traitement digitalique, ayant pris régulièrement depuis plusieurs mois du chlorothiazide associé à du K Cl
- pas de signes fonctionnels
- T.A. : 19-8 - bruits du coeur assourdis
- diurèse : approximativement 1 litre.

TRAITEMENT

2 comprimés de 3500 S pendant 10 jours sans K

RESULTATS

- l'oedème des membres inférieurs d'origine veineuse a fondu pendant le traitement (même chose avec chlorothiazide)
- diurèse : pratiquement inchangée
- T.A. moyenne : 14-7.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl et Na :	constants	
	K	le 17.10.60	182 mg
		le 19.10.60	182 "
		le 24.10.60	167 "

R.A. à la fin du traitement : 58 volumes.

<u>Urine</u>	Bonne élimination :	
	Cl	de 122 à 152, puis 75
	Na	de 105 à 131, puis 71

K	le 17.10.60	39 mEq
	le 19.10.60	38 mEq
	le 24.10.60	25 mEq

CONCLUSIONS

- apparemment, peu d'action sur la diurèse
 - baisse tensionnelle
 - bonne élimination des électrolytes sans fuite exagérée du K urinaire. La kaliémie subit une légère baisse après une semaine.
-

C O M M E N T A I R E S

- 1 - L'étude de ces 8 malades montre la puissante action diurétique du 3500 S. La diurèse est d'autant plus marquée que le malade était oedémateux. Le sodium est toujours massivement éliminé, de même que le chlore. La réserve alcaline reste toujours stable.
- 2 - L'étude du potassium pose plusieurs problèmes :
 - chez les cardiaques avec rétentions hydrosodées franches, la kaliémie ne bouge qu'après une semaine de traitement, parfois plus,
 - chez les cardiaques "secs", la kaliémie s'abaisse plus rapidement...
 - la kaliurie en augmentation est souvent en discordance avec une kaliémie stable...

Ces données sont moins classiques, mais peuvent s'expliquer par le fait qu'on n'établit pas une statistique valable sur 8 cas, et surtout que les cardiaques oedémateux étaient tous traités auparavant par le chlorothiazide, en association avec du potassium. Peut-être existait-il une charge initiale de potassium longue à s'effriter.
- 3 - L'amélioration clinique est souvent marquée, et porte notamment sur les signes fonctionnels. La tolérance du produit fut toujours très bonne et seul un malade, en fin de traitement, déclara souffrir de crampes qui cessaient immédiatement à l'arrêt du traitement (baisse de la kaliémie concomitante au 12e jour du traitement : observation n° 1).
- 4 - Ces résultats recoupent étroitement ceux obtenus dans le service du Professeur Agrégé BOUVRAIN. La seule différence (baisse de la kaliémie chez plusieurs malades) tient au fait qu'il était instauré, chez ces malades, des traitements continus alors que dans les 14 observations initiales, les traitements ne dépassaient pas 3 jours par semaine. Vu l'effet retard du produit, il semble en définitive très judicieux d'adopter ce mode thérapeutique. Il n'en reste pas moins que le traitement continu a permis de mettre en évidence la longue stabilité de la kaliémie pendant le traitement par le 3500 S.

Chapitre VI

ACTION DU 3500 S SUR LA TENSION ARTERIELLE

I - CHEZ LES NORMOTENDUS

L'étude systématique de la tension artérielle chez les vingt cardiaques dont il a été question dans les chapitres précédents, n'a montré aucune variation. L'on est donc en droit d'écrire que le 3500 S n'a pas d'action sur la T.A. du normotendu.

En était-il de même chez l'hypertendu ? La connaissance des dérivés antérieurs des benzothiadiazines permettait d'en douter. Nous avons donc décidé d'entreprendre une étude systématique du 3500 S chez les malades hypertendus.

II - ACTION DU 3500 S DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Onze malades hypertendus, alités et suivis dans le service du Professeur LOEPER, le plus souvent depuis des mois, pour des affections surtout neurologiques liées précisément à leur hypertension, furent soumis au traitement par le 3500 S et à lui seul le plus souvent.

A - Les conditions étiologiques

- les malades étudiés se répartissaient de la façon suivante :
 - . 3 "hypertensions artérielles essentielles" sans accidents
 - . 1 "hypertension artérielle" avec petite insuffisance ventriculaire gauche incipiens
 - . 5 "hypertensions artérielles" avec accidents neurologiques ou neurosensoriels
 - . 2 "hypertensions artérielles" avec artérite des membres inférieurs.
- 7 malades étaient des hommes et 4 malades étaient des femmes
- leur âge variait de 53 ans (Obs. 4) à 80 ans (Obs. 11).

B - La technique de l'expérimentation

- le 3500 S n'a été donné qu'en cures continues
- la durée moyenne du traitement a été de 20 jours
- les malades se répartissent en deux groupes :

1er groupe (Obs. 9, 10, 11)

Ces malades n'ont pas reçu de chlorure de potassium.

2ème groupe (Obs. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)

Pendant la première moitié du traitement chaque malade recevait quotidiennement 1 gramme de chlorure de potassium ;

Pendant la seconde moitié du traitement, le 3500 S était administré seul.

Les malades ont été surveillés à la fois au point de vue clinique et biologique.

Le bilan complet a été pratiqué avant chaque traitement ; ce bilan comportait :

- un examen clinique complet
- des examens complémentaires étudiant :
 - le rein (albumine - urée)
 - la numération et la formule sanguine
 - la réserve alcaline
- un bilan électrolytique, sanguin et urinaire (Cl, Na, K).

Plusieurs bilans électrolytiques ont été effectués pendant le traitement. Pendant tout le traitement, on a procédé à une surveillance clinique régulière, avec prise de la tension artérielle trois fois par semaine en moyenne.

C - Résumé des observations

OBSERVATION N° 1 - L..... Paul-Louis, 65 ans.

- Hypertension artérielle ancienne chez un obèse ayant présenté un début d'I.V.G. - Traitement depuis 6 mois ; repos et chlorothiazide, sans succès.

EXAMEN AVANT TRAITEMENT

Malade obèse de 99 kilogs, se plaignant :

- de céphalées tenaces occipitales résistant aux antalgiques
- d'une sensation d'oppression thoracique
- d'une dyspnée d'effort.

Eclat des deux bruits cardiaques ; pas de galop.

Diurèse moyenne sur 15 jours : 1000 cc/24 heures

Hypertension artérielle : 26/11.

CONDUITE DU TRAITEMENT

- 3 comprimés par jour (répartis en 3 prises) de 3500 S du 6.10.60 au 16.10.60, associés à 1 g par jour de K Cl
- 2 comprimés par jour de 3500 S du 17.10.60 au 25.10.60 sans K Cl.

RESULTATS CLINIQUES

- Amélioration spectaculaire des signes fonctionnels qui ont tous disparu.
- T.A. = 18/10 constamment pendant le traitement et 19,5/10 quatre jours après arrêt du traitement.
- Diurèse moyenne de 1 litre,600/24 heures, calculée sur 16 jours.
- Poids : 95,600 kilogs (en dépit d'une boulimie irréductible sans signes de diabète).
- L'arrêt du traitement entraîne une chute de la diurèse qui n'est plus que de 900 cc/24 heures.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Sang

Cl et Na sanguins inchangés

K sanguin	180 mg/l	le 12.10.60
	179 mg/l	le 19.10.60
	167 mg/l	le 24.10.60

R.A. : 60 volumes en fin de traitement.

Urine :

Elimination Cl et Na inchangée (interprétation difficile du fait du régime mal suivi)

K	26 mEq	le 28. 9.60
	60 mEq	le 12.10.60
	61 mEq	le 19.10.60

CONCLUSIONS

- baisse tensionnelle : maxima de 26 à 18
minima de 11 à 10
pendant traitement par 3500 S
- diurèse augmentée de 60 % pendant traitement par 3500 S (alors qu'elle ne l'était que de 20 % avec le chlorothiazide)
- pas de chute de la kaliémie, ni avec ni sans administration de K Cl per os
- chute pondérale de 3,400 Kgs en 15 jours.

OBSERVATION N° 2 - M..... Marcel, 65 ans

- Hypertension artérielle suivie depuis plusieurs années et traitée par de nombreux hypotenseurs, sans résultats probants.
- Moyenne tensionnelle : 21/10.

EXAMEN AVANT TRAITEMENT

- Le 10.9.60 : T.A. 23/12
- Le 22.9.60 : T.A. 18/8 après traitement par RAUWOLFIA
(6 comprimés par jour)
- Diurèse moyenne : 1 litre, 200/24 heures
 - Coeur normal
 - Pas de signes fonctionnels
 - Poids : 72,200 Kgs.

CONDUITE DU TRAITEMENT

- 3 comprimés par jour de 3500 S pendant 10 jours avec 1 g de K Cl.
- Puis 2 comprimés par jour de 3500 S sans K Cl pendant 10 jours.

RESULTATS CLINIQUES

- T.A. moyenne : 17/8, en l'absence de tout autre traitement hypotenseur
- Diurèse moyenne : 1 litre, 500/24 heures
- Poids : 69,500 Kgs.

EXAMENS DE LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl et Na inchangés	
K	185 mg/l	1e 28. 9.60
	205 mg/l	1e 12.10.60
	176 mg/l	1e 19.10.60
	160 mg/l	1e 24.10.60
R.A.	62 volumes	1e 28. 9.60
	63 "	1e 24.10.60

Urine	Augmentation de l'élimination du Cl et du Na		
Cl	le 12.10.60	137 mEq par 24 heures	
Na	"	110 mEq par	"
Cl	le 19.10.60	156 mEq par 24 heures	
K	le 28. 9. 60	38 mEq	
	le 12.10.60	64	
	le 19.10.60	47	
	le 24.10.60	60	

CONCLUSIONS

- baisse tensionnelle durable et sans à-coups : chez ce malade, le 3500 S a donné des résultats comparables à ceux d'un traitement à fortes doses par les alcaloïdes totaux du Rauwolfia
- chute pondérale de 2,500 Kgs
- diurèse augmentée de 25 %
- kaliémie normale constante pendant les 13 premiers jours, avec baisse légère en fin de traitement (160 mg)
- augmentation de l'élimination sodique.

OBSERVATION N° 3 - C..... Marcel, 60 ans

- Ramollissements cérébraux multiples chez un éthylique hypertendu
- T.A. moyenne des 6 derniers mois : 22/11.

AVANT TRAITEMENT

- diurèse faible, à 700 cc environ
- T.A. : 21,5/10
- coeur : rien à signaler
- signes fonctionnels : rien à signaler.

CONDUITE DU TRAITEMENT

- pendant 10 jours, 3 comprimés avec 1 g de K Cl, puis, pendant 10 jours, 2 comprimés sans K, ce traitement étant continu.

RESULTATS CLINIQUES

- diurèse moyenne pratiquement inchangée avec toutefois des augmentations passagères.
- T.A. moyenne : 20.10 pendant la durée du traitement et 18/10 en fin de traitement.
- poids inchangé.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl et Na constants		
	K	1e 28. 9.60	200 mg
		1e 12.10.60	215 mg
		1e 19.10.60	194 mg
		1e 24.10.60	167 mg
	R.A.	1e 28. 9.60	50 volumes
		1e 24.10.60	52 volumes

Urine : Aucune modification de l'élimination des électrolytes.

CONCLUSIONS

- cas peu démonstratif
- malade difficile à surveiller - diurèse difficile à préciser
- toutefois, la kaliémie reste constante pendant les 2 premières semaines du traitement avec chute ensuite de 30 mg environ.

OBSERVATION N° 4 - S..... Maurice, 53 ans

- Atrophie cérébrale confirmée par encéphalographie gazeuse avec troubles psychiques et sphinctériens
- Hypertension artérielle élevée et connue depuis 3 ans.

EXAMEN AVANT TRAITEMENT

- troubles psychiques manifestes
- coeur : éclat des bruits, pas de souffle, extrasystoles
- T.A. : 25/14 avec céphalée et obnubilation
- diurèse : 1 litre/24 heures.

TRAITEMENT

- du 17.9.60 au 24.9.60 : 2 comprimés par jour de 3500 S sans aucune autre médication
- à dater du 24.9.60 : administration de K Cl.

RESULTATS CLINIQUES

Examen du 24.9.60 :

- diurèse très augmentée (2 litres) mais malade peu coopérant du fait de son état psychique
 - T.A. : 20/14
- A noter que la minima reste élevée
- Malade euphorique.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	légère baisse du Cl et du Na		
K	le 19.9.60	160 mg	
	le 24.9.60	135 mg	

Urine : chiffres sans signification du fait de l'impossibilité de réunir les urines des 24 heures chez ce malade.

CONCLUSIONS

Le 3500 S s'est comporté chez cet hypertendu grave comme un excellent hypotenseur et un bon diurétique.

A la date du 27.9.60 au soir, ce malade a fait une poussée hypertensive avec hémorragie cérébrale dont il est décédé (émotion à la suite de la visite inopinée de sa femme).

OBSERVATION N° 5 - L..... Fernand, 65 ans

P.C.E. ayant débuté en 1920, actuellement stabilisé

H.T.A. sévère avec :

- thrombose de l'artère centrale de la rétine
- artérite des membres inférieurs
- tympano-labyrintho-sclérose bilatérale
- coeur arythmique

AVANT TRAITEMENT

- malade sous digitaline (3 fois 10 gouttes par semaine) et traitement hypotenseur (Rauwolfia)
- T.A. entre 28 et 24 pour la maxima et 11 et 9 pour la minima avant Rauwolfia, pendant 5 jours
- signes fonctionnels importants (céphalées - obnubilation - vertiges)
- diurèse moyenne : 1 litre 700.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Comme pour observation n° 3.

RESULTATS CLINIQUES

- T.A. stabilisée à 21/10 pendant traitement par 3500 S.
Elle est à 26/12 quatre jours après arrêt du 3500 S.
- Diurèse moyenne non influencée (mais malade sous traitement digitalique).

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl et Na constants	
K	197 mg	1e 28. 9.60
	245 mg	1e 12.10.60
	194 mg	1e 19.10.60
	197 mg	1e 24.10.60

Urine : Elimination du Na peu modifiée
Elimination du Cl augmentée (de 86 mEq à 144 mEq) puis retour aux chiffres précédant le traitement.

K Elimination augmentée (de 46 mEq à 66 mEq) au début du traitement, puis 59 mEq le 19.10.60 et
51 mEq le 24.10.60

CONCLUSIONS

- baisse tensionnelle incontestable, aucune variation tensionnelle pendant toute la durée du traitement
- diurèse inchangée
- poids inchangé
- kaliémie constante.

Le 3500 S s'est comporté chez ce malade comme un hypotenseur pur.

OBSERVATION N° 6 - B..... Henri, 78 ans.

- H.T.A. ancienne chez un artéritique amputé des deux membres inférieurs pour gangrène sénile.

AVANT TRAITEMENT

- légères céphalées, mais surtout douleur pulsatile des moignons (surtout à droite - nervosisme.
- T.A. : 21/9
- coeur : rien à signaler
- diurèse : 1 litre 100/24 heures
- poids : 64,700 Kgs.

TRAITEMENT

Comme observations 1, 2 et 3.

APRES TRAITEMENT

- dès le début du traitement, atténuation des signes fonctionnels, disparition des douleurs des moignons
- malade calme
- T.A. moyenne : 18/8
- diurèse moyenne : 1850 cc/24 heures
- poids : 62,800 Kgs.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl et Na constants
K	200 mg au départ le 5.10.60
	197 mg " le 17.10.60
	173 mg " le 21.10.60
<u>Urine</u>	Elimination Cl et Na : peu de modifications, sinon le Cl qui est passé de 110 mEq à 170.
K	légère augmentation de l'élimination (de 30 à 36).

CONCLUSIONS

- le 3500 S a agi en bon hypotenseur chez ce malade âgé, la T.A. passant de 21/9 à 18/8
- diurèse augmentée de 60 %
- chute pondérale de près de 2 kgs
- au point de vue potassique, mêmes observations que pour le cas n° 3.

OBSERVATION N° 7 - J... B... Marie, Homme, 72 ans

- Hémiparésie droite avec troubles de la parole (plusieurs atteintes) chez un pseudobulbaire hypertendu.

AVANT TRAITEMENT

- troubles psychiques, malade difficile à interroger
- coeur : rien à signaler
dyspnée légère
T.A. : 21/9
- diurèse moyenne : 1500 cc
- poids : 104 Kgs

TRAITEMENT

Même façon de procéder que pour les observations précédentes.

APRES TRAITEMENT

- aucune amélioration notable
- T.A. : 21.10
- diurèse forte les 8 premiers jours (entre 2 litres 300 et 2 lit. 500).
descendant par la suite pour se stabiliser à 1 litre 500 (valeur antérieure)
- poids : 101 puis 103 kgs.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Rien à signaler pour Cl et Na K 170 mg puis 165 mg, puis 155 mg.
<u>Urine</u>	Bonne élimination des électrolytes le Cl passe de 255 mEq à 285 puis à 280 le Na passe de 195 mEq à 277 puis à 255 le K passe de 64 mEq à 75 puis à 61

CONCLUSIONS

Seule amélioration à noter : une diurèse massive qui n'a duré qu'une huitaine de jours.

OBSERVATION N° 8 - M..... Angelline, 70 ans.

- Hypertendue ancienne traitée depuis 1949 et ayant présenté plusieurs phénomènes hémiplésiques en bascule
- actuellement au stade de récupération progressive.

AVANT TRAITEMENT

- signes fonctionnels, céphalée occipitale avec raideur de la nuque ;
dyspnée d'effort ; râles de bronchite
- T.A. 19/9
- diurèse moyenne : 1 litre
- poids : 79,800 Kgs

Remarque : malade sous traitement de réserpine et papavérine.

TRAITEMENT

- 3 comprimés par jour de 3500 S pendant 7 jours avec 1 g de K Cl,
puis :
- 2 comprimés pendant 12 jours sans K.

RESULTATS CLINIQUES

- amélioration nette des signes fonctionnels : disparition de la céphalée et de la raideur de la nuque
- diurèse moyenne : 1500 cc
- poids en fin de traitement : 78,800 Kgs
- T.A. : 14/8 pendant tout le traitement, sauf un épisode à 18/9.

LABORATOIRE

Sang

Cl et Na constants

K	185 mg	1e	5.10.60
	176 mg	1e	21.10.60
	158 mg	1e	24.10.60

R.A. à la fin du traitement : 63 volumes.

Urine

Bonne élimination des électrolytes

le Cl passe de 115 mEq à 138

le Na " de 105 mEq à 143

le K " de 50 mEq à 35

CONCLUSIONS

- diurèse augmentée de 50 %
- T.A. passant de 19/9 à 14/8
- chute pondérale d'un kilog
- amélioration nette des signes fonctionnels
- bonne élimination des électrolytes sans hypokaliémie les 10 premiers jours, et baisse légère du K à la fin du traitement.

OBSERVATION N° 9 - C..... Suzanne, 74 ans.

- Hypertendue depuis l'âge de 28 ans (H.T.A. bien tolérée).
- Séquelles de fracture du plateau tibial droit : conséquence : obésité due à l'immobilisation
- Arythmie complète (sans défaillance cardiaque).

AVANT TRAITEMENT

- malade traitée par la digitaline et ayant eu des cures de chloro-thiazide dans les semaines précédentes
- bon état général
- diurèse faible : 1 litre
- T.A. : 19/9,5.
- poids : 80 Kgs.

TRAITEMENT

- 2 comprimés par jour de 3500 S pendant 9 jours

APRES TRAITEMENT

- diurèse moyenne : 1 litre 300
- T.A.: 18/9
- poids inchangé.

Un épisode tensionnel à 25/11 pendant le traitement (18/10/60).

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl et Na	rien à signaler	
K	le 17.10.60	170 mg	
	le 19.10.60	161 mg	
	le 24.10.60	140 mg	
<u>R.A.</u> :		65 volumes.	

<u>Urine</u>	Cl	le 17.10.60	110 mEq/24 heures
		le 19.10.60	152 "
		le 24.10.60	140 "
	Na	le 17.10.60	86 "
		le 19.10.60	112 "
		le 24.10.60	117 "
	K	le 17.10.60	56 mEq/24 heures
		le 19.10.60	42 "
		le 24.10.60	46 "

CONCLUSIONS

- Observation peu démonstrative ; tout au plus y a-t-il une légère augmentation de la diurèse
- chez cette malade, le chlorothiazide n'avait pas de plus grande efficacité que le 3500 S
- à noter néanmoins une bonne élimination rapide du Cl et du Na, mais avec une baisse rapide de la kaliémie.

OBSERVATION N° 10 - L.... Aglaé, 74 ans

- H.T.A. ancienne
- ulcère calleux
- rhumatisme chronique.

EXAMEN

- douleurs rhumatismales
- T.A. 20/9
- coeur : rien à signaler
- diurèse : 1200 c
- poids : 89,900 Kgs

TRAITEMENT

- 2 comprimés de 3500 S par jour pendant 10 jours, puis 1 comprimé par jour pendant 5 jours.

RESULTATS

- T.A. : 15/8
(pendant le traitement, la maxima a varié entre 15 et 18, et la minima entre 10 et 8)
- diurèse moyenne : 1800 cc pendant le traitement
- poids : inchangé.

LABORATOIRE

<u>Sang</u>	Cl et Na	sans changement	
	K	1e 19.10.60	185 mg/litre
		1e 27.10.60	161 "
		1e 2.11.60	197 "
<u>R.A.</u>		1e 2.11.60	: 60 volumes.
<u>Urine</u>	Cl	1e 19.10.60	173 mEq
		1e 27.10.60	187 mEq

Na	le 19.10.60	165 mEq
	le 27.10.60	170 "
K	le 19.10.60	66 mEq
	le 27.10.60	47 "

CONCLUSIONS

- diurèse augmentée de 50 %
- baisse tensionnelle nette - Chez cette malade, la maxima était précédemment toujours dans les environs de 20 ; elle reste à 15 avec le 3500 S.
- rien de particulier au point de vue de l'élimination des électrolytes.

OBSERVATION N° 11 - G.... Catherine, 80 ans

- Hypertendue : moyenne 22/12
- Artérite des membres inférieurs avec plaie atone de la jambe gauche.

AVANT TRAITEMENT

- T.A. : 22,5/12
- coeur : rien à signaler
- diurèse : 850 cc
- poids : 67,900 Kgs.

TRAITEMENT

- 2 comprimés de 3500 S pendant 10 jours, puis 1 comprimé pendant 4 jours (1 comprimé de réserpine à 1/4 mg par jour depuis longtemps).

RESULTATS

- T.A. : 19,5/10
- diurèse moyenne : 1400 cc
- poids : 66,800 Kgs puis reprise à 67,400 Kgs

LABORATOIRE

Sang

kaliémie	le 19.10.60	200 mg
	le 27.10.60	209 "
	le 2.11.60	200 "

CONCLUSIONS

- bonne diurèse (augmentation de 70 %)
- baisse tensionnelle.

D - Résultats

L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans le Tableau I.

E - Interprétation des Résultats

1 - La pression artérielle

Nous avons posé les critères suivants : le traitement doit être considéré comme inefficace s'il n'y a pas :

- une chute de la maxima égale au moins à 2 cm de mercure
- ou une chute de la minima égale au moins à 1 cm de mercure.

- . Dans 3 cas (obs. 3,7 et 9), le 3500 S a été sans action sur la tension artérielle.
- . Dans 1 cas (obs. 5), la maxima a chuté de façon spectaculaire (26 à 21 cm) ; par contre, la minima n'a pas varié (10 cm).
- . Dans les 6 autres observations, on a noté simultanément : une chute de la maxima allant de 3 cm (obs. 6 et 11) à 8 cm (obs. 1) et une chute de la minima, excellente dans un cas (obs. 2) chute de 4 cm, bonne dans un cas (obs. 11) chute de 2 cm, modérée dans 4 cas (obs. 1,6,8,10) - chute 1 cm.

2 - La diurèse fut constamment augmentée de notable façon. Notons au passage la chute de poids de 2 malades obèses (obs. 1 et 7).

3 - Le bilan humoral

Son étude a confirmé l'impression biologique que l'on avait eue lors de l'expérimentation du 3500 S chez les malades atteints d'insuffisance cardiaque.

- . L'urée sanguine n'a subi aucune modification

- . Le potassium :

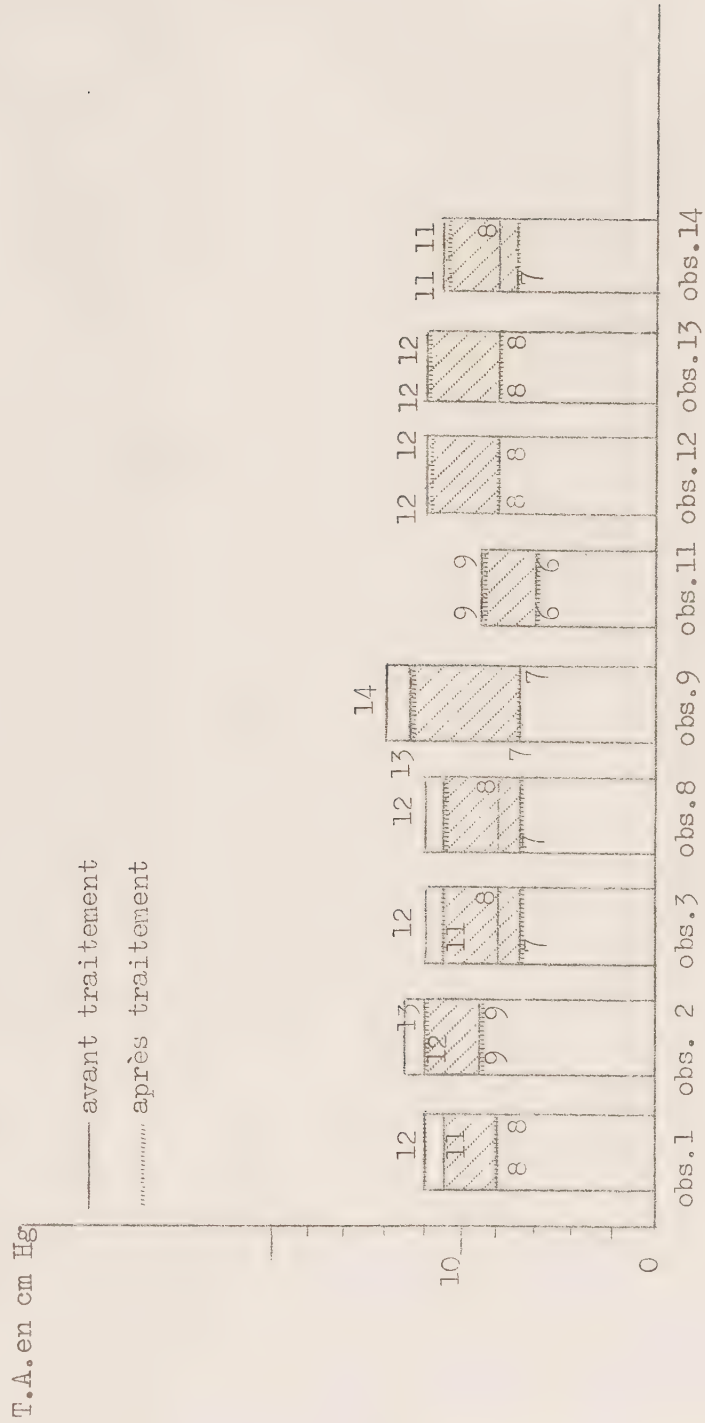
La répartition des malades en deux groupes selon qu'ils recevaient ou non du chlorure de potassium, et dans le premier cas, l'étude de la kaliémie pendant et après l'administration du potassium, a confirmé que le 3500 S avait une tendance hypokaliémante dans les traitements continus qui n'apparaît que tardivement (une semaine en moyenne).

4 - La tolérance fut excellente.

ACTION DU 3500 S SUR LA T.A.

Sujets normotendus ou hypotendus (cardiaques)

absence de modification des chiffres
tensionnels.



ACTION DU 3500 S SUR LA T.A.

Sujets hypertendus

TA en cm Hg

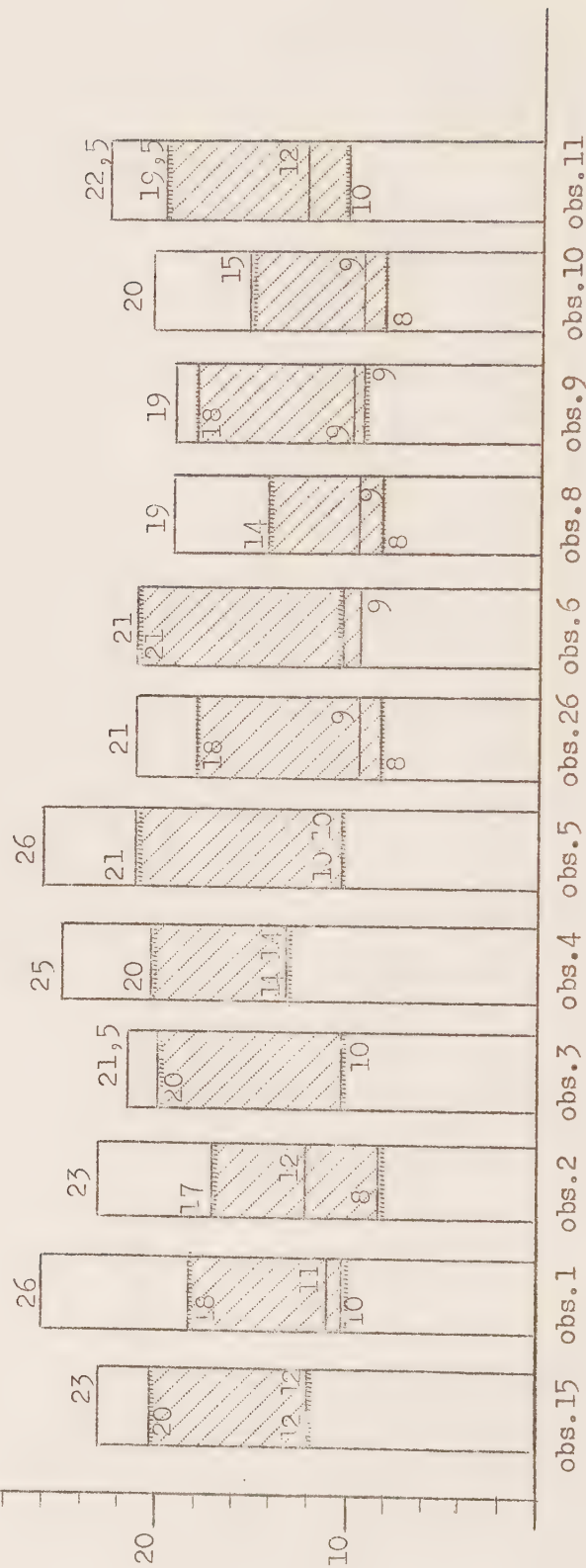
Action hypotensive simultanée nette sur la maxima et la minima (7 cas)

isolée sur la maxima 2 cas (15 et 5)

modérée ou nulle 3 cas (3, 8, 10)

— Avant traitement

..... Après traitement



OBSERVATIONS	TYPE D'H.T.A.	TECHNIQUE & DUREE
N° 1 L... Paul-Louis 65 ans	I.V.G. débutante	3 c/j x 10 j. + K Cl 2 c/j x 10 j. sans K Cl
N° 2 H... Marcel 65 ans	sans accidents	3 c/j x 10 j. + K cl 2 c/j x 10 j. sans K Cl
N° 3 C... Marcel 60 ans	accidents neurologiques	3 c/j x 10. + K Cl 2 c/j x 10. sans K Cl
N° 4 S... Maurice 53 ans	accidents neurologiques	2 c/j x 10 j. sans K Cl 2 c/j x 3 j. + K Cl
N° 5 L... Fernand 65 ans	accidents neurosensoriels	3 c/j x 10 j. + K Cl 2 c/j x 10 j. sans K Cl
N° 6 B... Henri 78 ans	artérite des membres inférieurs	3 c/j x 10 j. + K Cl 2 c/j x 10 j. sans K Cl
N° 7 J... B... 72 ans	accidents neurologiques	3 c/j x 10 j. + K Cl 2 c/j x 10 j. sans K Cl
N° 8 M... Angéline 70 ans	accidents neurologiques	3 c/j x 7 j. + K Cl 2 c/j x 12 j. sans K Cl
N° 9 C... Suzanne 74 ans	sans accidents	2 c/j x 9 j. sans K Cl
N°10 LE V... Aglaé 74 ans	sans accidents	2 c/j x 10 j. } sans K 1 c/j x 5 j. }
N°11 G... Catherine 80 ans	artérite	2 c/j x 10 j. } sans K 1 c/j x 4 j. }

Tension artérielle		Kalémie (en grammes)			Haliurie (en mEq)		
		avant	1/2	après	avant	1/2	après
26-11	18-10	0,180	0,179	0,167	26	60	61
23-12	17- 8	0,185	0,205	0,176	38	64	47
21,5-10	20-10	0,200	0,194	0,167			
25-14	20-14	0,160	0,135				
26-10	21-10	0,197	0,245	0,197	46	66	51
21- 9	18- 8	0,200	0,197	0,173	30	36	
21- 9	21-10	0,170	0,165	0,155	64	75	61
19- 9	14- 8	0,185	0,176	0,158	50	35	
19- 9,5	18- 9	0,170	0,161	0,140	56	42	46
20- 9	15- 8	0,185	0,161	0,197	66		47
22,5-12	19,5-10	0,200	0,209	0,200			

Chapitre VII

ETUDE DE L'ACTION DU 3500 S CHEZ DES MALADES ATTEINTS DE CIRRHOSE AVEC ASCITE

Nous n'avons pas suivi personnellement ces malades mais intéressés par les résultats obtenus avec le 3500 S dans la réduction des oedèmes cardiaques et dans l'hypertension, nous nous sommes penchés sur les dossiers cliniques de 13 malades, traités dans le service du Professeur Agrégé CACHIN (Hôpital Lariboisière, Assistance Publique de PARIS) pour cirrhose avec syndrome de rétention hydro-sodée (ascite, oedème).

A - MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement a comporté l'administration de 3 comprimés par jour de 3500 S pendant 3 jours par semaine. Le plus souvent, de façon concomitante les malades recevaient 3 grammes de chlorure de potassium per os, par jour.

B - LA SURVEILLANCE CLINIQUE

A porté, (en dehors des signes cliniques propres à l'évolution de la maladie) sur la fonte des oedèmes et de l'ascite objectivée par :

- la courbe de la diurèse,
- la courbe pondérale,
- le périmètre abdominal.

La surveillance biologique s'est exercée principalement à l'égard :

- des électrolytes,
 - taux de la kaliémie et de la natrémie
 - élimination urinaire du chlore, du sodium et du potassium
- de l'ammoniémie,
- de l'urée sanguine.

C - LES RESULTATS OBTENUS

Sur ces treize cirrhotiques :

1) Chez 5 malades le traitement par le 3500 S provoque une très nette augmentation de la diurèse (celle-ci riche en sodium) qui fit régesser de manière notable, l'ascite et les oedèmes, ce qu'objectiva aisément la baisse de la courbe de poids.

Il faut remarquer que les effets se renouvelèrent avec une intensité très similaire lors des cures ultérieures.

2) Chez un malade, bien que la diurèse ne fut pas aussi démonstrative, elle fut richement sodée et entraîna une baisse de poids de 2 Kgs.

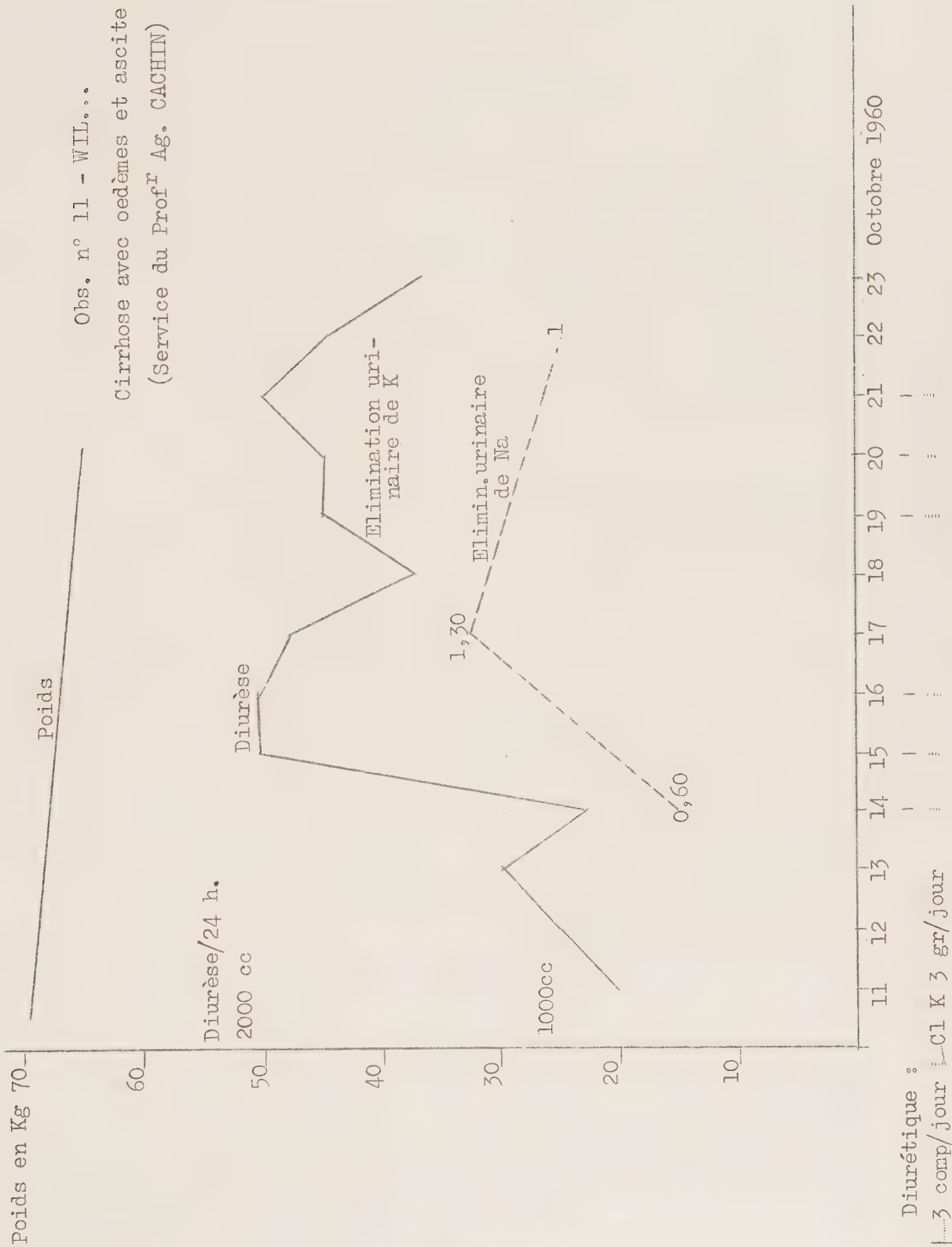
3) Sept malades résistèrent à la thérapeutique.

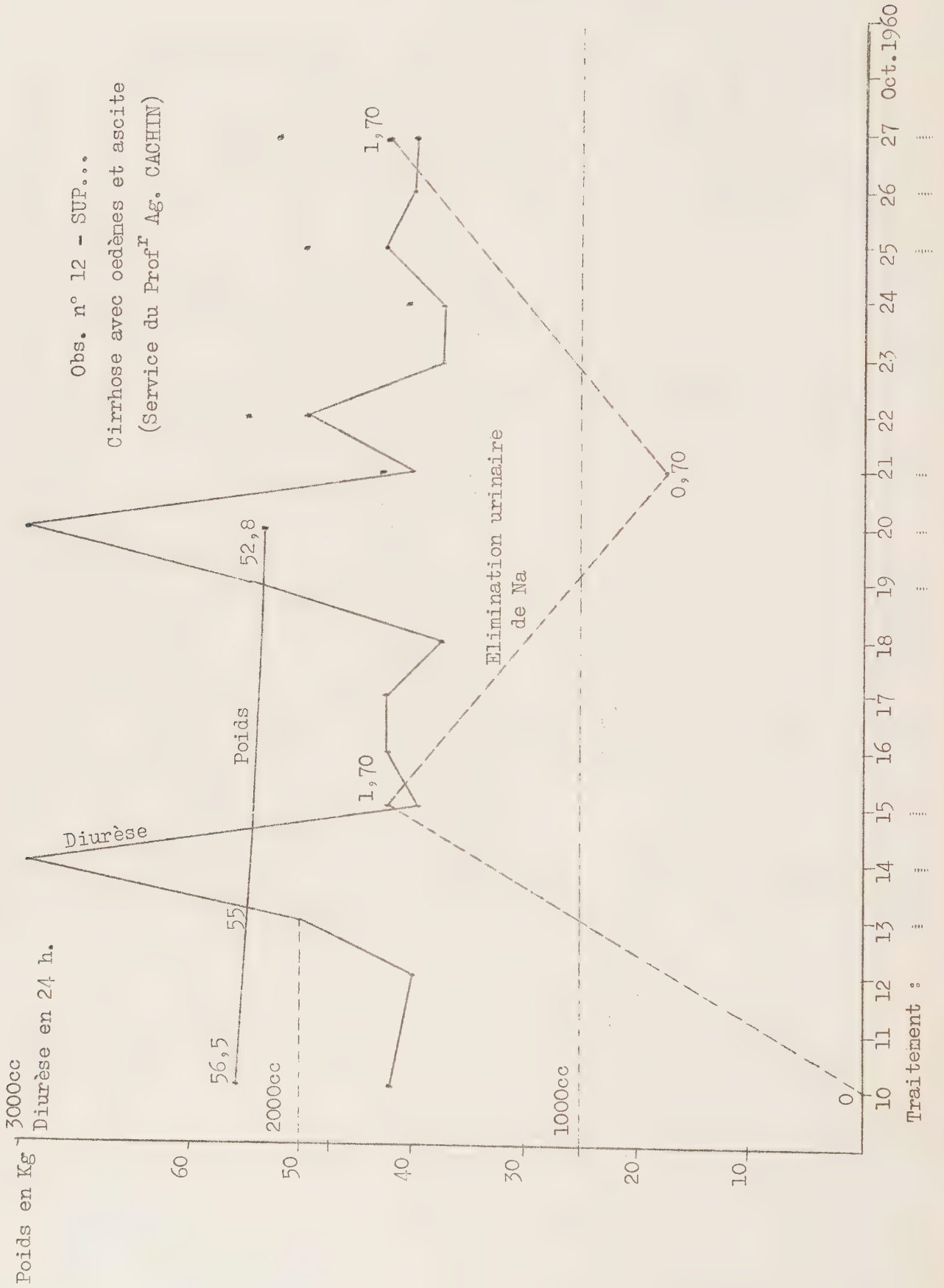
D - LA TOLERANCE

Elle a été parfaite dans tous les cas. S'il a été signalé deux augmentations de l'Amoniémie chez un malade, cette élévation n'a pas atteint un taux pathologique.

Chez un second, le taux de l'amoniémie était déjà anormal avant la mise en oeuvre du traitement ; l'élévation fut modérée, sans d'ailleurs qu'apparaissent aucun signe clinique fâcheux.

E - Nous joignons deux observations résumées, chacune en un graphique suggestif de l'action remarquable du 3500 S chez ces deux cirrhotiques (avec oedème et ascite marqué).





Chapitre VIII

LA TOLERANCE DU 3500 S

L'étude que nous venons d'effectuer porte sur :

- 13 malades, cirrhotiques, suivis dans le service du Prof^r CACHIN ;
- 14 malades cardiaques, suivis dans le service du Prof^r BOUVERAIN ;
- 21 malades cardiaques (8) et hypertendus (13) suivis dans le service du Professeur LOEPER.

La durée du traitement a varié de 15 jours à plusieurs mois, suivant des cas.

La Surveillance clinique et biologique fut rigoureuse. Nous nous sommes attachés particulièrement à dépister une éventuelle complication cutanée, sanguine, rénale ou digestive, telle qu'il est possible de voir apparaître dans toute sulfamidothérapie.

Enfin, la surveillance pluri-hebdomadaire des électrolytes tant sanguins qu'urinaires, fut toujours instaurée.

Sur ce point particulier, notons que nous avons toujours effectué plusieurs examens systématiques des électrolytes avant le début de chaque traitement chez les malades, traités dans le Service du Professeur LOEPER, cela pour tenir compte des variations individuelles possibles.

Les résultats sont significatifs, le 3500 S fut toujours très bien toléré.

Reprenons chaque élément de surveillance :

I - Propres à tous les sulfamides

- 1) Aucune éruption cutanée n'a été signalée.
- 2) Aucun trouble digestif n'est apparu.
- 3) Sur le plan hépatique, si deux élévations de l'amaoniémie furent notées, ce furent chez deux cirrhotiques et nous avons dit dans le précédent chapitre, ce qu'il convenait d'en penser.

- 4) Sur le plan sanguin, ni la numération, ni la formule sanguine n'ont subi d'altération. Un malade (Obs. N° 1) du Service du Professeur LOEPER a fait une eosinophilie qui n'a pas cédé à l'arrêt du traitement par le 3500 S.

Un examen des selles a pu rapporter à une cause parasitaire cette eosinophilie suspecte. Elle a du reste rétrocedé après traitement de la parasitose.

- 5) Sur le plan rénal, aucune trace d'albumine n'est apparue dans les urines des malades traités. L'urée sanguine fut indifférente au traitement à l'exception d'un seul cas, du Professeur BOUVRAIN, cardiaque, porteur d'une insuffisance rénale avec Albuminurie chronique et hyperazotémie. L'azotémie de ce malade s'éleva légèrement pendant le traitement, sans qu'on puisse en conclure à une action nocive du produit.

II - Propres aux diurétiques sulfamidés.

L'on sait que les perturbations électrolytiques liées à l'élimination massive du sodium dans les urines ne sont pas sans inconvénient dont deux dominent : l'acidose hyperchlorémique et surtout l'Hypokaliémie.

a) Déjà le mécanisme d'action que laisse supposer l'isobutyl-benzotiadiazine (3500 S) laisse peu de place à la possibilité d'une acidose hyperchlorémique.

Nous savons en effet, qu'au fur et à mesure que croît la puissance d'un diurétique sulfamidé de la série des Benzotiadiazines, diminue parallèlement le blocage de l'anhydrase carbonique.

Nous avons surveillé attentivement la réserve alcaline des malades traités, cette réserve alcaline fut toujours indifférente au traitement, ce qui confirme pleinement nos vues.

b) Plus important, nous est apparu le problème de l'élimination du potassium. Nous avons ici des différences sensibles selon les malades traités.

Il semble que chez les malades oedémateux cardiaques, la Kaliémie résiste longtemps, puisque les cardiaques que nous avons suivis chez le Pro-

fesseur BOUVERAIN, bien que n'étant pas soumis à un régime potassique, ont vu leur kaliémie rester sensiblement stable pendant leur cure continue.

Chez les hypertendus que nous avons personnellement suivis, l'étude attentive de la kaliémie nous a montré :

- qu'il n'y avait pas de relation entre kaliémie et kaliurie. La stabilité de la kaliémie ne se fera pas avec élimination constante de potassium dans les urines.

- que lors des traitements discontinus, 2 à 3 jours par semaine, la kaliémie ne variait que fort peu. Chez un malade même, l'adjonction concomitante de potassium au régime, a augmenté la kaliémie au-dessus des valeurs physiologiques.

- que lors des traitements continus, ce n'est que tardivement, au bout de 8 jours en moyenne que la kaliémie tend à baisser au-dessous des valeurs normales. Cet abaissement est aisément corrigé par l'apport potassique.

Sachant l'effet diurétique retard du 3500 S, et compte tenu des faits précédents, il apparaît que ce produit doit être utilisé en durée discontinue pour en tirer le meilleur rendement thérapeutique avec de larges marges de sécurité.

C O N C L U S I O N

Après avoir effectué une revue rapide des sulfamides diurétiques utilisés actuellement en thérapeutique, nous nous sommes penchés plus spécialement sur l'Isobutyl-Benzotiadiazine.

Notre expérience de ce diurétique nouveau a porté exactement sur 50 malades :

- 13 cirrhotiques avec oedèmes et ascite,
- 22 cardiaques oedémateux,
- 13 hypertendus,
- 2 oliguriques idiopathiques.

Ces cinquante malades furent suivis dans trois services parisiens de médecine générale.

Nous nous sommes attachés, quant à nous, à suivre tout particulièrement 23 malades (tant cardiaques, qu'hypertendus) dans le Service de notre Maître le Professeur Agrégé Jacques LOEPER.

Nous avons constaté que le 3500 S exerçait une activité diurétique importante chez les cardiaques oedémateux et les hypertendus, soulageant notamment, les troubles fonctionnels de ces malades, abaissant leur courbe pondérale.

Les résultats furent nettement moins favorables chez les cirrhotiques où seulement 50 % des malades réagirent au traitement. Encore faut-il considérer ces résultats chez de tels malades comme satisfaisants. Soulignons au passage la grande tolérance du 3500 S chez les hépatiques.

L'activité diurétique du produit s'exerce à des doses très faibles (de l'ordre de 5 à 10 mg par jour).

Cette activité se prolonge environ 2 jours après l'arrêt du traitement.

Cette activité s'accompagne d'une tolérance très grande.

La kaliémie reste d'une grande stabilité sous traitement discontinu par le 3500 S.

Le diurétique a, incontestablement, une action hypotensive propre qui ne s'exerce que chez les malades hypertendus.

Enfin, les différentes cures entreprises chez un certain nombre de malades, n'ont pas paru montrer un épuisement de l'effet diurétique de la drogue.

Revenant sur les critères exposés au début de cet exposé, il nous apparaît que l'Isobutyl-benzothiadiazine est un diurétique puissant, efficace et maniable, doué d'un effet retard qui permet des traitements discontinus et de ce fait une grande stabilité de kaliémie.

Vu le Doyen

BINET

Vu le Président de Thèse

A. LEMAITRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ASSALI (N.S.)

Mechanism of action and clinical use of diuretic agents

Obst. and Gynec. survey - 12, 135, 1957.

BARTORELLI (C), GARGANO (N), ZANCHETTI (A)

Etude comparative de l'action sali-diurétique de l'hydrochlorothiazide et du chlorothiazide.

Schweiz. Med. Wchr. - 89, 331, 1959.

BAYLESS (R.I.S.), MARRACK (D), PIRKIS (J), RESS (J.R.), ZILVA (J)

The use of chlorothiazide in the treatment of edema - A comparison with other diuretic agents.

Ann. New York Acad. Sc. - 71, 441, 1958.

BERLINER (R.W.), ORLOFF (J)

Carbonic Anhydrase inhibitors.

Pharmacol. Rev. - 8, 137, 1956.

BEYER (K.H.), BAER (J.E.), RUSSO (H.F.), MAINBACH (A)

Chlorothiazide (6 chloro-7-sulfonyl-1-2-4-benzothiadiazine-1-1-dioxide) - Enhancement of sodium chloride excretion.

Fed. Proc. 16 - 282 - 1957.

BOISSIER (J.R.), PAGNY (J) et DUMONT (C)

Therapie - 13, 877, 1958

BOULET (P), MIROUZE (J), BARJON (P)

Le dichlorphénamide - nouveau diurétique hydroionique - Essai thérapeutique.

Semaine des Hôpitaux Thérapeutique - 36, n° 4 - Mars 1960.

BOUTONNE (J)

Etude de l'activité d'un diurétique récent : le chlorothiazide - dans les insuffisances cardiaques et les cirrhoses hépatiques.

Thèse - Lille 1960.

BOUVRAIN (Y)

Rapport d'expertise sur la préparation n° 3500 S.

BROUSTET (P), BRICAUD (H)

L'acétazolamide dans le traitement du coeur pulmonaire chronique.
Sem. Hôp. Paris, 32, 3310, 1956.

CABURET (J)

Etude clinique des indications de l'acétazolamide sur la sécrétion biliaire du rat.
Thèse - Lille 1957.

CACHIN (M)

Rapport clinique sur une nouvelle substance diurétique : le 3500 S.

CACHIN (M)

Le traitement des ascites cirrhotiques par l'acétazolamide et le chlorothiazide.
Entretiens Bichat - 75 - 1959.

CELICE (J), PLAS (F), HITTBERT (J), JEANSON (F)

Les applications thérapeutiques des résines échangeuses de cations.
Revue du Praticien, 33, 2209, 1952.

COPPAGE (W.S.), LIDDLE (G.W.)

Annals of the New York Acad. of Sciences 88, n°4, p.815-822 (1960).

CUNY (G), GILGENKRANTZ (J), DUHEILLE (J), CHERRIER (F), HERZOG (B)

L'hydrochlorothiazide dans le traitement de l'hypertension artérielle.
Therapie 15, n° 3, 1960.

DEROT (M), LEGRAIN (M), RATHERY (M) et PIGNARD (M)

Problèmes soulevés par un nouveau diurétique non mercuriel.
Journal d'Urologie 66, p. 167-175, 1960.

FAENZI (C)

Recherche sur le rapport structure chimique et action anti-hypertensive salurétique du chlorothiazide et de l'hydrochlorothiazide.
Archiv. Ital. Scienze Farmacologiche 1959, 9, p. 532-9
Technique Pharmaceutique 7, n° 4, Avril 1960, n° 63583.

FALBRIARD (A), FABRE (J), ENGEL (E), DUCKERT-MAULBEISCH (A)

Les sulfamides inhibiteurs de la carbo-anhydrase et leur action rénale.

Effet diurétique de l'acétazolamide.

Sem. Hôp. Paris, 7, 1955.

FETIGUE - IDOUX (Michèle)

Traitement des ascites cirrhotiques par le chlorothiazide et l'hydrochlorothiazide.

Thèse - Strasbourg 1960.

FILLON (B)

Contribution à l'étude du traitement ambulatoire de l'hypertension artérielle par l'hydrochlorothiazide.

Thèse - Lyon 1960.

FORD (R.V.)

Ann. of the New York Acad. of Sciences 88, n° 4, p. 809-815 (1960).

FORD (R.V.), ROCHELLE (J.B.)

The differing mechanism of action of mercurial carbonic anhydrase, inhibitors and chlorothiazide as diuretic agents.

J. Lab. Med. 53, 1959.

GILBERT-DREYFUS - SEBBAOUN (J), DELZANT (G)

Les effets du chlorothiazide et de l'hydrochlorothiazide dans les syndrômes polyurodypsiques.

Semaine des Hôpitaux - 36, n°25 - 28 Mai 1960.

GOTTSEGEN (GY), LAMM (GY)

L'action hypotensive de l'hypothiazide.

Givosi Hetilap - 101 - n°11 (1960), p.385-9 - BUDAPEST.

GOURY-LAFFONT (M)

Indications de nouveaux diurétiques dans les traitements de la réten-
tion sodique prémenstruelle de l'obésité.

Pathologie et Biologie - Juillet-Août 1960 - 8, n° 13-14 et
15-16, p. 1403-1406.

GROSS (F)

Pharmacologie des nouveaux diurétiques.

Med. et Hyg. 17 - 445, 617; 618, Nov. 1959.

GUILLEMAN (P)

Les médications diurétiques actuelles.

La Revue du Praticien - 25/12/60.

GUILLOT (B)

Les diurétiques sulfamidés.

Officine et Technique VI, n° 6 (Juin 1960).

HAMBURGER (J), MATHE (G)

Métabolisme de l'eau.

1952 - Edit. Med. Flammarion.

HOLLANDER (W), WILKINS (R.W.)

Chlorothiazide : new type of drug for treatment of arterial hypertension.

Boston M. Quart., 8, 69, 1957.

HOLLANDER (W), CHOBANIAN (A.V.), WILKINS (R.W.)

Relations between diuretic and antihypertensive effects of chlorothiazide and mercurial diuretics.

Circulation, 19, 827, 1959.

HWANG (K), IWAMOTO (H.K.), COEN (L), JOHNSON (H.E.)

Action diurétique de quelques dérivés substitués en 2 et 3, de l'hydrochlorothiazide (H.C.)

Federation Proceedings 19, n° 1, part. 1 p. 363 (1960).

ISSEKOTZ (B), JOBBAGYT (E), SKEKELY (M)

L'effet diurétique des dérivés du dihydrochlorothiazide (Animal).

JOUVE (A) et AVRIL (P)

Traitement ambulatoire par l'hydrochlorothiazide de l'hypertension artérielle.

La Presse Médicale - Janvier 1960, n° 4, p. 105.

LARAGH (J.H.)

Some effects of chlorothiazide on electrolyte metabolism and its use in oedematous states.

Ann. New York Acad. Sc. 71, 409, 1958.

LAROCHE (C), NENNA (A)

Le chlorothiazide

La Presse Médicale, 67, 549, 1959.

LAROCHE (C)

Le chlorothiazide en thérapeutique

Conférence d'actualité de la Faculté de Médecine - 9/2/60.

LE MOIGNE (P)

Essai thérapeutique d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique dans le coeur pulmonaire chronique.

Bordeaux 1955.

ELICHTWITZ (A), PARLIER (R)

Les diabétiques sodiques

La revue française d'endocrinologie clinique : Nutrition et Métabolisme - Mars-Avril 1960.

MADEC (A)

Utilisation de l'acétazolamide dans le traitement de l'épilepsie.

Rennes 1959.

MAURICE (P), ARNOLD

Le traitement de l'hypertension artérielle par les diurétiques.

Revue du Praticien 10, 169, 1960.

MAY (Françoise)

L'hydrofluméthiazide, nouveau diurétique oral non mercuriel.

Paris - Octobre 1960.

MERLEN (J.F.), DESRUELLES (J), FONTAINE (G)

Traitement des oedèmes cardiaques par l'acétazolamide.

Journées Méd. Strasbourg 1955.

NOVELLO (F.C.), SPRAGUE (J.M.)

Benzothiadiazine, dioxyde, as novel diuretic

J. Am. Chem. Soc. 79, 1957, 2028.

PALA (G) et Coll.

Pharmacologie de l'éthyl-4-acétylamino-4-sulfamyl-2-delta-2-thiadiazoline-1-3-4 : nouvel inhibiteur puissant de l'anhydrase carbonique.

Activités diurétiques et anti-convulsivantes.

Arch. Ital. Sci. Farmacol. (1960), 10, n° 1, Ser.3, p. 58-77.

PARLIER (R), Mme MIRAVET - LICHTWITZ (A)

Un nouveau progrès dans le domaine des diurétiques, l'hydrofluméthiazide ; ses applications cliniques.

La Semaine des Hôpitaux - Vol. thérapeutique (Fév. 1960).

PARLIER (R), Mme MIRAVET - LICHTWITZ (A)

L'hydrofluméthiazide, étude critique de ses effets chez l'homme.

Semaine des Hôpitaux - vol. Thérapeutique (Fév. 1960).

RATHERY (M) et ROSSELIN (G)

Médications diurétiques - Bilan thérapeutique 1960

Gazette Médicale n° 24 du 25/12/60, p. 2616 à 2623.

RAVINA (A)

Quelques nouveaux diurétiques : le chlorhydrate de chlorazinal - l'hydrochlorothiazide - l'hydrofluméthiazide.

Presse Médicale 67, n°57, p.2021-2023 (21/11/59).

RENNICK (B)

Ann. of the New York Acad. of Sciences 88, n°4, p.785-795 (1960).

SARRE (H)

Indications et résultats des nouveaux diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Pathologie et Biologie - Juillet-Août 1960, 8, n° 13-14 et 15-16.

SCHMITT (H) et GONNARD (P)

Etude pharmacologique d'une nouvelle substance diurétique : le 3500 S.

SCRIABINE (A), PLAN (S.Y.), ROWLAND (D), BERTRAND (C)

Nouvelle étude pharmacologique du benzothiazide chez le chien.

Federation Proceedings 19, n° 1, part 1, p. 363 (1960).

SHERLOCK (M.H.), SPERBER (N), TOPLISS (J)

3 Halo-alkyl-dihydro-benzothiadiazine-dioxides as potent diuretic agents.

Experientia 16, n°6 (15.5.60), p. 184-185.

TAYLOR (R.M.) MERSHON (J.S.), WINBURY (M.M.)

Pharmacologie d'un nouveau diurétique dérivé de la benzothiadiazine.

Federation Proceedings 19, n°1, part 1, p. 364 (1960).

TRICOT (R), MAURAT (J.P.)

Revue du Praticien 10, n°33, p. 3643-3652 (1960).

TRICOT (R), NOGRETTE (P) et ALDERETE (B)

Etude clinique de l'hydrochlorothiazide dans l'insuffisance cardiaque

Lyon Médical, 1, 51, 1960.

VESIN (P) CATTAN (R)

Les indications des nouveaux diurétiques dans les œdèmes cirrhotiques.

Revue du Praticien, n° 8 (11/3/60), p. 817-820.

VESIN (P), BLANPAIN (O), JULIEN (C), GIBONDEAU (J), REVAULT (H) et CATTAN (R).

Traitement des œdèmes réfractaires par la spiro lactone.

Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 75, 826, 1959.

VEYRAT (R)

Les nouveaux diurétiques actifs par voie orale.

Journal d'Urologie 66, n°3, Mars 1960, p. 115-143.

VEYRAT (R), ARNOLD (E.F.) et DUCKERT (H)

Etude clinique et métabolique des nouveaux diurétiques du groupe des sulfamides.

Schweiz. Med. Wschr. 89, 331, 1959.

WAREMBOURG (H) et PAUCHANT (M)

Le chlorothiazide

Les Médications - Thérapeutique, Février 1960.

